

Inmunología

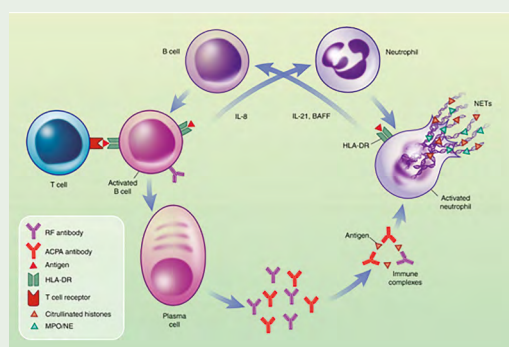
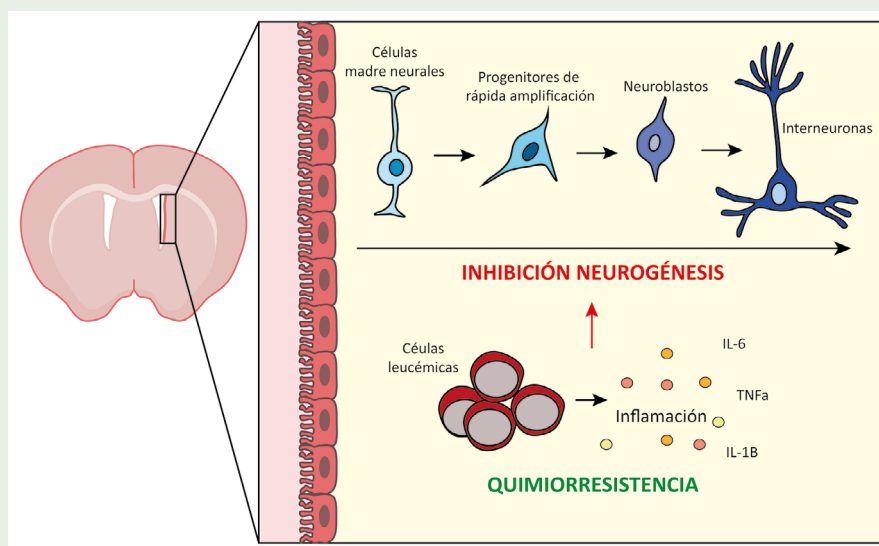
Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología



SEI

**Sociedad Española
de Inmunología**

**Las células
leucémicas
infiltran el nicho
neurogénico
subventricular**



**La participación de las células
B y los neutrófilos provoca
inflamación en la artritis
reumatoide**





SEI
Sociedad
Española de
Inmunología

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?



Estudiante Predoctoral

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

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



Residente de Inmunología

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

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

Inmunología

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

www.inmunologia.org



Coordinación General: Rafael Sirera

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

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

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

● **Para futuras colaboraciones:**

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

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

● © **Sociedad Española de Inmunología, 2020**
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Con el patrocinio de:



BD



inmunotek
alergia e inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



PORTADA

2 Créditos

Índice

4 Nota de los editores

5 Carta del Presidente

6 TRIBUNA

7 PANORAMA

7

9 Inmunología
desinflamada

11 Inmunología
Avanzada

14

17 INVESTIGACIÓN

17 Visión del autor

19

21

23 CLÍNICA

23

31

33 DOCENCIA

33

34

35

ISABEL CORTEGANO: **La vuelta de los Embajadores**

JORGE LABORDA: **Alfa-fetoproteína e inmunidad**

ANDREA TORRES: **Autoinmunidad mediada por neutrófilos**

LUCÍA CASAS: **Psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?**

LIDIA MARTÍNEZ FERNÁNDEZ, PAULA ORTIZ: **Acute lymphoblastic leukemia cells are able to infiltrate the brain subventricular zone stem cell niche and impair neurogenesis**

EVA M. GARCÍA: **Altered CXCR4 dynamics at the cell membrane impairs directed cell migration in WHIM syndrome patients**

ELENA R. BOVOLENTA, HISSE M. VAN SANTEN: **A set point in the selection of the $\alpha\beta$ TCR T cell repertoire imposed by pre-TCR signaling strength**

M. CARMEN MARTÍN, MANUEL HERNÁNDEZ: **Recertificación de competencias para los especialistas sanitarios en Inmunología**

CARMEN CÁMARA: **Terapia antiviral en COVID-19**

JUAN R. DE LOS TOYOS: **Reseña del libro "Immunotechnology and its applications"**

PASCUAL MARTÍNEZ: **Reseña del libro: "Inmunología celular y molecular" 10ª edición**

Corrigendum al resumen del I Simposio multidisciplinar de enfermedades autoinmunes sistémicas (Inmunología 2022; 41.1)

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI.

Tenemos el placer de compartiros el segundo número de la revista de la SEI del año 2022, que esperamos tenga contenidos de vuestro agrado y os resulten interesantes. Para empezar, nuestro Presidente, Marcos López Hoyos en su **Carta** nos recuerda nuestra próxima gran cita científica y social en el Congreso de la SEI y que se celebrará en León del 22 al 24 de septiembre. Como la situación actual nos permite que todo sea presencial, ¡nos vemos allí! En la **Tribuna** de la SEI, Carmen Cámara, nos presenta la nueva edición del curso de verano de la SEI en la Universidad Menéndez Pelayo y nos habla del canal de YouTube que ha creado la SEI para recoger los contenidos audiovisuales que creamos entre todos.

En la sección de **Panorama** Isabel Cortegano relanza el Grupo de Embajadores de la SEI recordándonos algunas de las muchas actividades que se han ido realizando en el periodo 2020-22. Jorge Laborada en su minisección *inmunología desinflamada* vuelve la vista atrás a sus años de doctorado para presentarnos a la alfa-fetoproteína y un nuevo papel biológico que tienen esta proteína fetal inhibiendo la actividad de los linfocitos NK, lo que favorece la implantación del embrión y lamentablemente el escape inmunológico de los tumores. En este número iniciamos una nueva minisección denominada *inmunología avanzada* donde le damos la voz a estudiantes de posgrado para que nos hagan una pequeña revisión de algún tema novedoso en el campo de la inmunología básica o clínica. Esperemos que os guste la selección inaugural con Lucía Casas y Andrea Torres, dos alumnas del Máster de Biotecnología Biomédica de la Universitat Politècnica de València. Ellas nos comentan que la psoriasis es algo más que un trastorno inflamatorio de la piel, más bien una enfermedad sistémica y, por otro lado, el papel que juegan los neutrófilos en la autoinmunidad. Desde aquí os pedimos a tutores y directores de tesis que animéis a vuestros alumnos y alumnas a contribuir en esta sección de la revista. ¡Ya estamos esperando vuestras mini-revisones en futuros números!

En la **Visión de Autor** de este número vemos como la leucemia puede generar déficits neurocognitivos. Además, nos adentramos en la dinámica molecular que median la migración celular y como esta se ve afectada en el síndrome WHIM. Nuestra última contribución nos muestra como la señalización por el pre-TCR moldea la diversidad del repertorio TCRb disponible para la selección positiva y negativa en el timo.

En la sección **Clínica** en este número de la revista de la SEI, Carmen Martín y Manuel Hernández nos acercan al concepto de recertificación de competencias para especialistas en Ciencias de la Salud que el Ministerio de Sanidad está desarrollando y la propuesta de la Federación de Asociaciones Científico-Médicas (FACME) sobre contenido y plazos. Agradecemos la difusión de esta propuesta dada la importancia de este desarrollo normativo y la repercusión práctica que supondrá para todos los inmunólogos que trabajamos en hospitales. Además, Carmen Cámara nos resume el abanico de terapias antivirales frente a SARS-CoV-2 disponible en el marco de la controversia sobre los criterios de selección de pacientes empleados para recibir estos tratamientos.

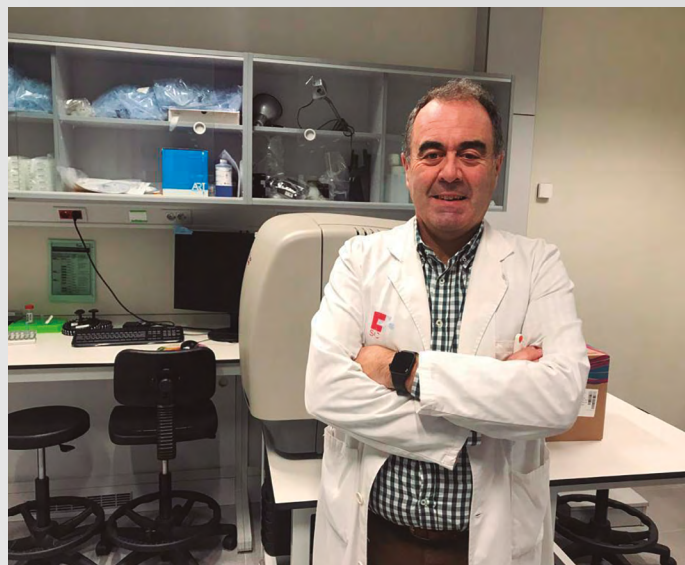
En el apartado **Docencia** de este número presentamos dos reseñas. Por un lado, una breve explicación del libro *Immunotechnology and its applications*, la edición en inglés del libro publicado en 2019, pero actualizado con las últimas novedades en herramientas inmunotecnológicas. Principalmente dirigido a profesionales, no estará de más para estudiantes que quieran especializarse en esta disciplina. Por otro lado, tenemos la décima edición del libro *Inmunología celular y molecular*, en su versión en castellano, con las últimas actualizaciones en la materia, incluido, como no, el coronavirus. Un libro siempre imprescindible para cualquier estudiante y profesor de la rama biosanitaria.

LOS EDITORES

Carta del Presidente

MARCOS LÓPEZ HOYOS

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
y Universidad Cantabria*



En primer lugar quisiera desearos una felices vacaciones estivales, bien merecidas y en las que cargaremos pilas para afrontar nuestro Congreso en la segunda mitad de septiembre en León. Hemos recibido más de 300 comunicaciones junto con más de 50 casos clínicos de autoinmunidad y otros tantos de inmunodeficiencias. Esto, junto con la participación de ponentes de primer nivel mundial, hace todavía más atractiva la cita.

Además, hemos relanzado el grupo de embajadores de la SEI de la mano de Maribel Cortegano del ISCIII. Tienen su espacio en la web y en el congreso como el resto de grupos activos de nuestra Sociedad.

Quisiera insistir en una actividad iniciada hace un año aproximadamente, los Immunology Club, unos seminarios donde conocemos la buena Inmunología que hacemos y también nuestros colegas de otras sociedades. Son seminarios online en los que animo especialmente a participar a los más jóvenes de nuestra sociedad.

Finalmente, hemos aprendido que el SARS-CoV-2 se queda entre nosotros pero tenemos que seguir avanzando a pesar de ello. Tenemos que iniciar el nuevo curso tras el verano con proyectos de investigación y transferencia en otros muchos campos donde la Inmunología es la base y conseguir un protagonismo semejante al que hemos alcanzado con la COVID-19.

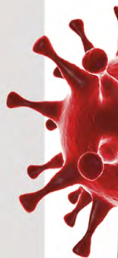
Un abrazo y feliz verano

MARCOS LÓPEZ HOYOS
Presidente SEI

**CONGRESO DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA
INMUNOLOGÍA**

**LEÓN 22-24
SEPTIEMBRE 2022**

PALACIO DE CONGRESOS Y EXPOSICIONES DE LEÓN.





CARMEN CÁMARA Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Empezamos el verano recibiendo una avalancha de abstracts y casos clínicos para nuestro congreso nacional que como todos sabéis se celebrará en León del 22 al 24 de Septiembre. Se han recibido más de 300 y desde el Comité Científico del congreso queremos agradecer este entusiasmo a todos los socios y socias de la SEI. Tras estos años de pandemia tenemos todos muchas ganas de volver a encontrarnos y poder retomar el contacto personal que hasta ahora hemos sustituido con avalanchas de reuniones vía web. Siempre se invierte mucha ilusión y trabajo en la organización de un congreso, pero este año todavía más por el tiempo que llevamos sin poderlo celebrar de forma presencial. Tenemos tanta confianza en las ganas de los socios de estar juntos que la cena del congreso que se suele hacer los viernes se ha sustituido por un almuerzo a base de productos de la tierra el sábado en un sitio fantástico, el MUSAC (Museo de Arte Contemporáneo de Castilla y León). Estamos seguros que será un broche fantástico de tres días de intensa actividad científica, para relajarnos y compartir un rato todos juntos.

La escuela de verano de nuestra sociedad llega a su quinta edición en Santander, dentro de los cursos de verano de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Se celebrará del 18 al 22 de Julio manteniendo el título de "Inmunología en tiempos de pandemia", esperando que este año sea de verdad el último que lo tengamos que utilizar. El formato será similar al del año pasado, con tres días iniciales dedicados a hacer una introducción general a la Inmunología orientado a estudiantes, becarios y residentes de Inmunología. En cambio, los dos últimos se centrarán en la pandemia COVID-19 para intentar resumir todas las novedades publicadas este año sobre respuesta inmunitaria ante SARS-Cov2. Este año además contaremos con la participación

de Laura Ferrer, senior manager del departamento de I+D de Hipra, para presentar su experiencia en el desarrollo de la primera vacuna de fabricación totalmente española que esperemos que esté disponible para la campaña vacunal de este otoño. Esperamos que este año también sea un éxito de participación, sirviendo además para conocer a la gente joven que va llegando nueva a nuestra sociedad. Son los socios que deben impulsar el recientemente creado Grupo Joven de la SEI. Además aprovechando que María Isabel Cortegano amablemente ha aceptado el reto de coordinar el grupo de Embajadores SEI sería también un entorno fantástico para estos socios jóvenes, para dinamizar al máximo nuestra sociedad y ayudar a que la Inmunología sea cada vez más conocida por la población española.

Acabar presentando la última herramienta digital que hemos incorporado a nuestra Sociedad, el nuevo canal de Youtube de la SEI. La idea es colgar allí todos los webinar, entrevistas, cursos y demás información relevante que generen nuestros socios. Así que buscadlo y no dudéis en escribir a secretaria@inmunologia.org solicitando la subida de los vídeos que os parezcan interesantes para el resto de socios.

Y aunque os hablo de escuela de verano, despedirnos diciendo que ya estamos organizando la de invierno: la segunda edición del A-WISH que se celebrará en Alicante entre los días 15-17 de Diciembre, siendo en esta ocasión el tema elegido la Inmunidad Entrenada. ¡A reservar la fecha!

Un abrazo para toda la Comunidad SEI

CARMEN CÁMARA

Junta Directiva

La vuelta de los Embajadores



ISABEL CORTEGANO

Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital Clínico
Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid

El Grupo de Embajadores de la SEI vuelve a estar en activo; aunque en realidad, nunca dejó de estarlo. A lo largo de estos 2 últimos y difíciles años, los embajadores hemos seguido hablando de Inmunología y divulgando ciencia donde nos lo han solicitado. En estos tiempos complicados que hemos vivido nuestra actividad, aunque algo mermada, ha seguido siendo importante, ahora más que nunca que la ciudadanía ha demandado ciencia con datos y avalada desde la comunidad científica.

A continuación ponemos nombre a algunos de los componentes del Grupo de Embajadores de la SEI y detallamos las actividades que han realizado en los años 2020-2022:

Javier Carbone

(Hospital General Universitario Gregorio Marañón)

- ✓ Actividad en Redes sociales: a través de la página personal @immunemadrid en twitter da visibilidad a distintas actividades de la SEI o difunde noticias importantes sobre el rol de la SEI. Alcance actual: 1200 seguidores: publico en la web.
- ✓ Organización del programa ESO+Empresa en el hospital. Los alumnos conocen las actividades de la SEI y visitan el hospital.

Javier Raboso Gallego

(Universidad de Salamanca)

- ✓ Organización de los *Campamentos Científicos de Verano de la Universidad de Salamanca*. Los alumnos participantes tienen la oportunidad de conocer de primera mano el trabajo que

se desarrolla en los centros de investigación a través la elaboración de un trabajo de investigación dirigido por investigadores del centro.

- ✓ Participación en los programas Provincia Universitaria, Programa Interuniversitario de la Experiencia y Movember Charro para la divulgación científica.

Dolores Planelles

(Centro de Trasfusión, Valencia)

- ✓ Actividades en colegios desarrollando proyectos activos como por ejemplo “*Cómo protege nuestro cuerpo*”, donde se anima a los estudiantes a indagar en los misterios del sistema inmunitario, o “*De viaje con las vacunas*” para explicar a los alumnos la importancia de las vacunas.
- ✓ Participación en el proyecto educativo *Mensajeros solidarios* para fomentar la donación de sangre y hablar de su importancia para salvar vidas.
- ✓ Realización de Jornadas Conmemorativas del DOI.
- ✓ Presencia en medios informativos de la Comunidad Valenciana.

Narcisa Martínez

(Facultad de Medicina, UCM, Madrid)

- ✓ Actividades en twitter (@MtezQuiles).
- ✓ Organización Actividades Día de la Mujer con diferentes institutos de grado superior de laboratorio clínico y biomédico para la realización de inmunoensayos.

- ✓ Participación en programas de divulgación científica: Culturizando de un punto a Otro: Toda la verdad sobre las vacunas frente a la COVID-19.
- ✓ Participación en la plataforma The Conversation: Dejaremos de estar protegidos frente al coronavirus cuando disminuyan nuestros anticuerpos.
- ✓ Participante como Inmunóloga en el Programa de Radio Nacional (RNE) "A hombros de Gigantes" en varias ocasiones.
- ✓ Charla divulgativa. Respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2: ¿solución o problema? destinada a los miembros de la Asociación Fulbright Española.

Francisco Marco

(Hospital General de Alicante)

- ✓ Participación en El Club de Ciencias del colegio María Auxiliadora de Alicante, explicando a los alumnos conceptos del libro *Los misterios del sistema inmunitario. Cómo protege nuestro cuerpo*.
- ✓ Diferentes intervenciones en medios de comunicación en relación con un proyecto sobre determinación de anticuerpos a SARS-CoV-2.

Marjorie Pion

(Hospital Gregorio Marañón)

- ✓ Actividad con estudiantes de 4ºESO en el hospital.

- ✓ Participación en las Jornadas del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón difundiendo trabajos en relación a la inmunología.

Juan Manuel Torres

(Hospital Clinic, Barcelona)

- ✓ Celebración del día DOI (promovido por la Sociedad Catalana de Inmunología)
- ✓ Cuenta Twitter del servicio de Inmunología para la difusión de actividades en Inmunología
- ✓ Celebración del 50 aniversario del servicio de Inmunología - Hospital Clinic
- ✓ Café Científico SARS-CoV2, La COVID-19, el sistema inmunitario y las vacunas.

Isabel Cortegano

(Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid)

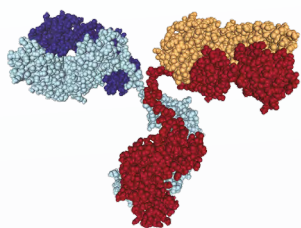
- ✓ Organización del programa *Hablando de ciencia*: Talleres para alumnos de 6º primaria y conferencias en secundaria y bachillerato en centros de Majadahonda (Madrid) hablando sobre Nuestras defensas, cómo funciona el sistema inmunitario y la importancia de las vacunas.
- ✓ Colaboración con artículos sobre cómo cuidar el sistema inmunitario (hábitos de vida saludables) en The Conversation.
- ✓ Organización del DOI en el ISCIII: Jornada científica anual.

A partir de ahora, como grupo de trabajo dentro de la SEI, volvemos a trabajar de forma más organizada y con un importante apoyo por parte de la junta directiva. Vamos a intentar darle la mayor visibilidad posible a nuestra área de conocimiento, desde el rigor científico y con todas las ganas y motivación que nos mueven. Vamos a hablar de ciencia en colegios, centros culturales, redes sociales, medios de comunicación, etc., tenemos una responsabilidad social, si tú también te sientes así, por favor escríbenos a embajadoresei@inmunologia.org y serás nuestro próximo embajador.



GESEI
GRUPO EMBAJADORES
Sociedad Española de Inmunología





Alfa-fetoproteína e inmunidad



JORGE LABORDA

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

Uno de los hechos más fascinantes en Biología es la presencia de genes y proteínas que funcionan solo durante la vida fetal y que, tras el nacimiento, son reemplazados por versiones “adultas” de esos mismos genes. Un ejemplo paradigmático de este fenómeno lo tenemos en los genes de la hemoglobina, como sabemos la proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a los órganos. La hemoglobina fetal, la que emplea el feto para oxigenar sus órganos, no es igual que la hemoglobina adulta: para su fabricación necesita de un gen que solo funciona durante la vida en el útero materno. La característica más importante de este tipo de hemoglobina es que posee una fuerza de captación del oxígeno mayor que la hemoglobina adulta. La mayor fuerza con la que la hemoglobina fetal se une al oxígeno permite al feto “robar” a la hemoglobina materna parte del oxígeno que esta lleva unido. Podemos decir que la hemoglobina fetal “tira” del oxígeno con más fuerza que la hemoglobina adulta y esto le permite quitárselo a esta última para oxigenarse así en la placenta y transportar el oxígeno a todo el organismo del feto en crecimiento.

Si la función ejercida por la hemoglobina fetal ha sido suficientemente esclarecida, esto no sucede con todas las proteínas fetales que son sustituidas tras el nacimiento por sus correspondientes versiones adultas. Una de las proteínas fetales más estudiadas, pero de la que, sin embargo, aún no se conocen todos los secretos, es la llamada alfa-fetoproteína, y de ella quiero hablar hoy. La principal razón que explica mi interés por esta proteína es que realicé mi tesis doctoral sobre ella, allá por la década de los 80 del siglo pasado. ¡Cielos! ¡Qué mal suenan esas palabras cuando las escucho en voz alta!

En aquellos lejanos, pero más felices, años de mi carrera, cuando todavía no sabía lo que me esperaba y trabajaba con un entusiasmo impropio de un ser racional, dediqué grandes esfuerzos en el Instituto de Investigaciones Científicas sobre el Cáncer –localizado en la comuna de Villejuif, en las afueras de París–, a intentar comprender cuál era la función de esta proteína durante el embarazo. La idea que manejábamos era que la alfa-fetoproteína, una proteína de la sangre producida principalmente por el hígado del feto, era el principal transportador al cerebro en desarrollo de los ácidos grasos poliinsaturados, en particular de los ácidos grasos omega-tres. Si descartamos el agua, el cerebro contiene un 60% de grasa, un gran porcentaje de la cual es poliinsaturada, lo que resulta fundamental para mantener la fluidez de las membranas neuronales que transmiten el impulso nervioso. El transporte eficaz de los ácidos grasos omega-tres al órgano que más los necesita para desarrollarse debidamente durante la vida fetal no podía ser efectuado con suficiente eficacia por la albúmina. Esta es la versión adulta de la alfa-fetoproteína, y transporta, preferentemente, ácidos grasos saturados, como los presentes en la manteca y en la mantequilla. La situación era, por tanto, al menos sobre el papel, muy similar a la de las hemoglobinas fetal y adulta, y alfa-fetoproteína y la albúmina realizaban cada una su función con máxima eficacia en diferentes momentos de la vida.

La alfa-fetoproteína es también producida en elevadas cantidades por ciertos tumores del hígado, lo que la sitúa en la categoría de las llamadas *proteínas oncofetales*, es decir, proteínas producidas en la vida fetal, que desaparecen tras el nacimiento, pero que pueden volver a producirse en el caso del desarrollo de



ciertos tipos de tumores (de ahí el prefijo *onco*, compartido por la palabra oncología, para referirse a ellas). Los niveles de alfa-fetoproteína en la sangre adulta pueden, por tanto, ser indicativos de la presencia de un tumor del hígado. Además, niveles anormales de alfa-fetoproteína en la sangre materna pueden también indicar un síndrome de Down u otras anomalías que impactan en el desarrollo del sistema nervioso fetal.

Pocos, sin embargo, por aquellos años de finales del pasado siglo, estudiaban otras posibles funciones de la alfa-fetoproteína, relacionadas no tanto con el aporte de nutrientes esenciales al cerebro en desarrollo, sino con la modulación de la respuesta inmunitaria. En efecto, los ácidos grasos poliinsaturados transportados por la alfa-fetoproteína pueden ser precursores de moléculas con potente actividad moduladora de la actividad inmunitaria, como las llamadas prostaglandinas.

Pronto comenzaron a aparecer estudios que indicaban una función de la alfa-fetoproteína como inhibidora de la producción de anticuerpos o de la proliferación de los linfocitos. Recientemente, se ha publicado que la alfa-fetoproteína puede inhibir la actividad de las células denominadas *natural killer* (NK) o asesinas naturales. Estas células son muy importantes en la lucha contra los tumores y contra las infecciones víricas en la vida adulta. La inhibición de las células NK puede efectuarse mediante la acción directa de la alfa-fetoproteína sobre ellas, o mediante su acción sobre las células presentadoras de antígenos, las llamadas células dendríticas, las cuales, en presencia de alfa-fetoproteína, disminuyen la producción de factores estimuladores de las células NK.

Otros estudios sugieren que, además de los efectos anteriores, la alfa-fetoproteína puede potenciar la producción de los llamados linfocitos T reguladores,

La alfa-fetoproteína ejerce una importante función para conseguir que el sistema inmunitario de la madre no ataque y rechace al feto

cuya función está más relacionada con la tolerancia frente a nuestras propias células que con la lucha contra los microorganismos. Esta función puede estar relacionada con una actividad antiinflamatoria de la alfa-fetoproteína.

Los estudios anteriores y otros muy recientes sugieren que la alfa-fetoproteína ejerce una importante función para conseguir que el sistema inmunitario de la madre no ataque y rechace al feto, que, al fin y al cabo, no deja de ser un organismo extraño creciendo en el interior del cuerpo materno. De ser esto confirmado, el propio feto estimularía la tolerancia de la madre al producir elevadas cantidades de alfa-fetoproteína durante su desarrollo. Lo anterior sería también consistente con el hecho de que la producción de alfa-fetoproteína por ciertos tumores podría favorecer que estos escaparan asimismo de la actividad del sistema inmunitario para controlarlos.

Son necesarios estudios adicionales para detallar cuáles son las funciones de la alfa-fetoproteína en tanto que moduladora del sistema inmunitario. Comprender los mecanismos de acción de esta proteína en relación con la diversidad de moléculas que puede llevar unidas podría abrir nuevas vías para el tratamiento de los tumores mediante la potenciación de la inmunoterapia, con tratamientos que bloqueen su actividad inhibitoria, o también nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, potenciando, en este caso, la actividad inmunosupresora de esta proteína.

Aunque el pasado de la alfa-fetoproteína es ya remoto, como decía arriba con cierto aire de nostalgia, todavía se abre, sin embargo, un prometedor futuro conducente a comprender la importancia de las diversas funciones de esta fascinante proteína.

Referencia: Paul V. Munson, Juraj Adamik, Lisa H. Butterfield. Immunomodulatory impact of α -fetoprotein. Cell 2022; 43, 6: 438-448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.04.001>

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

<https://cienciaes.com/quilociencia/2022/06/16/alfafetoproteina/>





Autoinmunidad mediada por neutrófilos



ANDREA TORRES

Estudiante del Máster de Biotecnología Biomédica de la Universitat Politècnica de València

Los neutrófilos son células efectoras innatas claves en la defensa inmune gracias a su capacidad para migrar de la circulación a los sitios de infección y destruir los patógenos invasores. Por ello, contienen una amplia variedad de enzimas degradativas con gran potencial citotóxico. Para desempeñar este papel defensivo, los neutrófilos inactivos circulantes han de responder a las señales quimiotácticas o reguladoras y pasar al sitio de la infección. Todo ello implica el 'cebado' de las funciones del neutrófilo a través de la activación de cascadas quinasa, cambios en sus propiedades superficiales y la activación de la expresión génica *de novo* que resultan en una mayor capacidad citotóxica, una prolongación de su vida útil y funciones mejoradas para ser más efectivos erradicando al patógeno. Además de su función protectora, estas células tienen la capacidad de contribuir al daño tisular asociado con la inflamación y las enfermedades inflamatorias ya sea directamente debido a su activación inapropiada o a través de las citoquinas, quimiocinas y otras moléculas reguladoras derivadas de los mismos. Es el caso de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), la vasculitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad inflamatoria intestinal.

Los neutrófilos son células muy versátiles capaces de modular la respuesta inmune, desde el control de la hematopoyesis hasta la modulación de la función de las células T y B, y, por el contrario, si se activan de forma inadecuada, tienen una gran capacidad para generar daño tisular por la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), proteasas y otras moléculas, además de liberar una amplia variedad de citoquinas y quimiocinas una vez activados. A raíz de estos procesos, o incluso como resultado de la activación o apoptosis, pueden generarse neoepítopos derivados de neutrófilos. Los neutrófilos activados también pueden exponer, libe-

rar o generar neoepítopos que tienen el potencial de romper la tolerancia inmune, necesaria para evitar los fenómenos de autoinmunidad, y dar lugar a la generación de autoanticuerpos. Por ejemplo, en la vasculitis se generan anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilicos (ANCA) contra la proteinasa 3 o la mieloperoxidasa, los cuales son autoantígenos derivados de neutrófilos. Además, las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) liberadas por los mismos en condiciones inflamatorias también pueden ser una fuente de autoantígenos y con ello, generar autoinmunidad. En base a esto, es bien sabido que los neutrófilos pueden ser fuente de autoantígenos a través de la activación y desgranulación de los mismos, la apoptosis y los NETs. Todo ello puede inducir la modificación de las proteínas del huésped que conduce a la generación de neoepítopos y la exposición de proteínas nucleares, citoplasmáticas y ADN al sistema inmunológico que serán reconocidas como extrañas iniciando la respuesta autoinmune.

En relación con la autoinmunidad generada por la activación y desgranulación de neutrófilos, aunque generalmente durante el proceso de fagocitosis de los patógenos por parte de los neutrófilos no se liberan extracelularmente moléculas citotóxicas, esto sí que puede ocurrir ocasionalmente cuando la diana fagocítica es demasiado grande o durante la fagocitosis 'frustrada'. En esas situaciones, las enzimas granulares y las ROS liberadas pueden resultar en la modificación oxidativa de las proteínas séricas potenciando su antigenicidad y convirtiéndolas con ello en autoantígenos. Esta exposición de neoepítopos puede conducir a la pérdida de tolerancia inmune.

Por otro lado, a consecuencia de la corta vida media en circulación de los neutrófilos, los agentes proinflamatorios durante el proceso de inflamación pueden extender la vida útil de los neutrófilos consiguiendo

retrasar su apoptosis. Esta modulación de su vida media puede llevarse a cabo mediante modificaciones postraduccionales de los genes anti-apoptóticos como el *MCL-1*. También el antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) puede aumentar la supervivencia de los neutrófilos a través del secuestro de pro-caspasas. Esta modulación es muy rápida ya que no intervienen procesos que requieran biosíntesis *de novo*. Pero cuando tiene lugar la apoptosis, los neutrófilos apoptóticos sufren cambios en su membrana plasmática y con ello, en las propiedades superficiales, de manera que pueden resultar en la aparición de autoantígenos, como el ADN y las proteínas en su superficie celular. Si falla la eliminación de estas células apoptóticas por los macrófagos o células fagocíticas, tendrá lugar la exposición de autoantígenos que conducirán a la activación de las células dendríticas (CD), especialmente las células dendríticas plasmacitoides (pCD) que son cruciales para la tolerancia inmune asociada al aclaramiento de las células apoptóticas, como ocurre en el caso de la vasculitis autoinmune.

En cuanto a la formación de NETs y su implicación en la generación de autoinmunidad, los neutrófilos pueden

expulsar su cromatina con proteínas granulosas extracelulares en respuesta a patógenos y otros agentes, que acaba induciendo toda una gama de funciones a través de la supraactivación de la proteína C quinasa. Este ADN liberado puede estar asociado con proteínas catiónicas derivadas de neutrófilos, incluyendo las proteínas antimicrobianas y las histonas, que conducen a la exposición de neoepítopos que pueden romper la tolerancia inmune (Fig. 2). De hecho, las proteínas asociadas a NETs, aparte de tener funciones antimicrobianas, actúan también como autoantígenos. Concretamente, la exposición de autoantígenos que contribuyen a la generación de anticuerpos peptídicos citrulinados anti-dsDNA y anticíclicos se da en el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), el lupus juvenil eritematoso sistémico (JSLE) y la AR, contribuyendo por tanto con la autoinmunidad.

Los neutrófilos en sí mismos como los mecanismos que emplean en las diferentes formas de respuesta inmune son muy heterogéneos, reflejándose gran parte de esta variabilidad en su estado de desarrollo y de activación. No solo hay heterogeneidad dentro de la población de neutrófilos sino en las propias vías que emplean

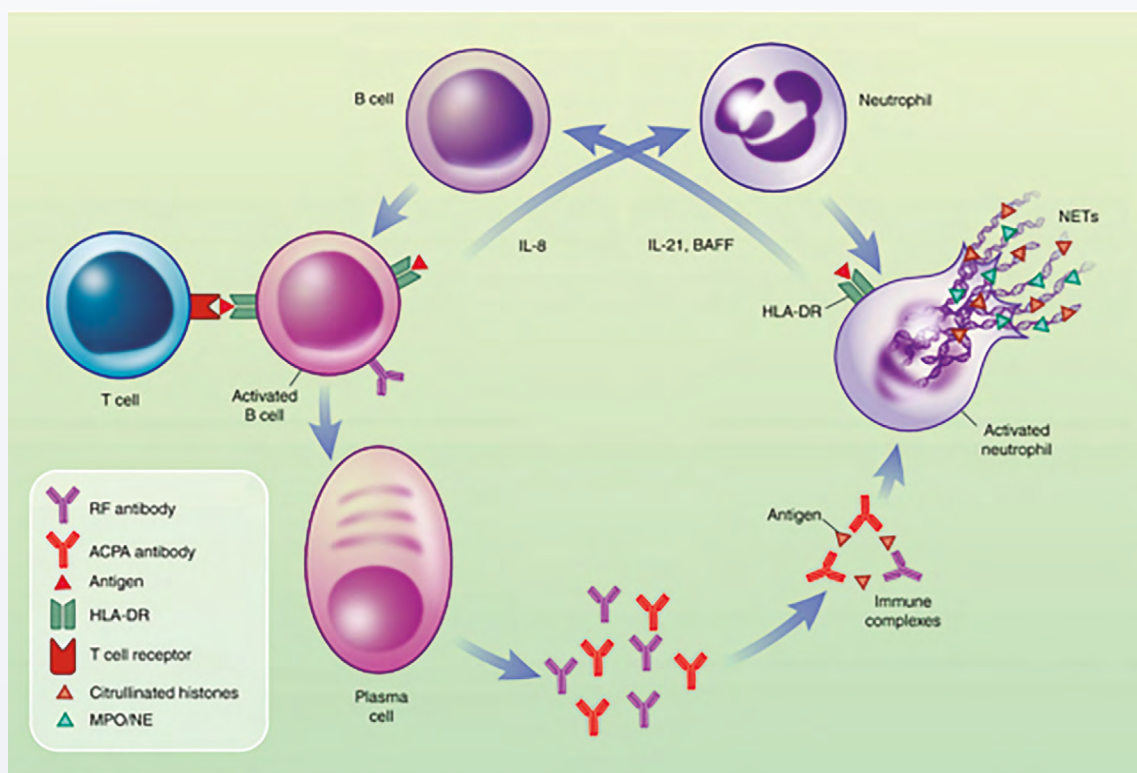


Figura 1. Entrecruzamiento de las células B y los neutrófilos en la artritis reumatoide, contribuyendo a la generación de autoinmunidad. Las células B activadas liberan citoquinas para interactuar con otras células inmunes que permite el reclutamiento de neutrófilos en la membrana sinovial. Las células B reciben ayuda de las células T con el cambio de clase y la hipermutación somática, lo que promueve el desarrollo de autoanticuerpos de manera dependiente de HLA-DR. Las células plasmáticas locales producen grandes cantidades de autoanticuerpos como los anticuerpos anti-citrulinados o el factor reumatoide. Estas formas de complejos inmunes activan la vía del complemento promoviendo la inflamación.

Imagen tomada de Karmakar et al., 2021.



estas células para acceder a los tejidos inflamados, lo que plantea la posibilidad de una intervención selectiva. Concretamente, los neutrófilos divergen entre sí en la morfología nuclear, flotabilidad, marcadores de superficie, capacidad migratoria y fagocítica, generación de NETs y función inmunomoduladora, entre otras. La cuestión es, ¿podríamos aprovechar esta heterogeneidad de los neutrófilos como oportunidad terapéutica para las enfermedades autoinmunes? Este campo aún no ha sido explotado por lo que todo lo discutido a continuación es mera especulación. Al igual que ocurre con la quimioterapia contra el cáncer para las células que sufren mitosis frecuentes o poseen mutaciones específicas, la selectividad se podría lograr aprovechando las diferencias dentro de la población de neutrófilos.

En el caso de la artritis inflamatoria, como la AR, los datos experimentales implican a los neutrófilos tanto en el inicio como en la progresión de la enfermedad (Fig.1). Recientemente, se han identificado a los neutrófilos como una fuente de autoantígenos citrulinados en la articulación, la orofaringe y el pulmón. Una posible estrategia prometedora sería alterar la capacidad de los neutrófilos para generar autoantígenos citrulinados mediante la introducción de inhibidores de las enzimas peptidilarginina deiminasa; o bien mecanismos de bloqueo de reclutamiento a través del bloqueo de la integrina específica de neutrófilos y mediante antagonismo de quimiocinas. De igual modo, hay una fuerte evidencia del papel de los neutrófilos en LES, como se ha comentado anteriormente, mediante la generación de IFN-1 y la generación de NETs. De hecho, algunos pacientes con LES presentan autoanticuerpos contra la DNasa I, la enzima principal responsable del aclaramiento de NETs. Por tanto, podríamos plantear como estrategia terapéutica el bloqueo o la interferencia de la NETosis, aunque para ello necesitamos una mejor comprensión de este proceso. En la vasculitis, la infiltración neutrofílica en los vasos sanguíneos es una característica común. Una diana interesante podría ser

los neutrófilos CD177^{Pos} en la vasculitis anti-PR3 asociada a ANCA, con el fin de interferir con la capacidad de CD177 para unirse a PR3 que es la diana de los autoanticuerpos c-ANCA a la superficie de los neutrófilos. También podría funcionar el bloqueo de las integrinas de los neutrófilos $\beta 2$, las vías de activación intracelular y los NETs.

Conclusión

Existe una evidente contribución de los neutrófilos a los procesos que conducen a la autoinmunidad y, por tanto, a ciertas patologías autoinmunes. En algunas de estas enfermedades el papel es muy claro, como el caso de la AR, LES y la vasculitis asociada a ANCA; si bien en otras no está tan claro por lo que se requiere más investigación. Además, aunque la hipótesis de los NETs en la autoinmunidad es muy atractiva, es poco probable que sea responsable de todas las enfermedades inflamatorias sistémicas. En cualquier caso, estos hallazgos tienen un gran interés biomédico, pues podemos soñar con desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a los neutrófilos gracias a su amplia variedad de fenotipos. Estamos ante una posible nueva alternativa para recomponer y mantener la tolerancia inmune de forma eficaz frente a los inmunosupresores inespecíficos y frente a las actuales estrategias para restaurar la tolerancia central y periférica, ambas esenciales en la autoinmunidad.

Sin embargo, es inevitable preguntarse si esta variación fenotípica podría reflejar el impacto del ambiente al que se ha expuesto el paciente en los neutrófilos y servir, por tanto, como biomarcador diagnóstico o pronóstico, o en el mejor de los casos, predictivo. ¿Sería posible? Quedan aún muchas preguntas por resolver por lo que estoy segura de que, conforme mejor comprendamos la biología de los neutrófilos, se abrirá un abanico aún más grande de posibilidades para la manipulación selectiva de este linaje con fines terapéuticos.

REFERENCIAS

- Burn, G. L., Foti, A., Marsman, G., Patel, D. F., & Zychlinsky, A. (2021). The Neutrophil. *Immunity*, 54(7), 1377–1391. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.006>
- Grieshaber-Bouyer, R., & Nigrovic, P. A. (2019). Neutrophil Heterogeneity as Therapeutic Opportunity in Immune-Mediated Disease. *Frontiers in immunology*, 10, 346. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00346>
- Karmakar, U., & Vermeren, S. (2021). Crosstalk between B cells and neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunology*, 164(4), 689–700. <https://doi.org/10.1111/imm.13412>
- Nakazawa, D., Masuda, S., Tomaru, U., & Ishizu, A. (2019). Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nature reviews. Rheumatology*, 15(2), 91–101. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0145-y>
- Thieblemont, N., Wright, H. L., Edwards, S. W., & Witko-Sarsat, V. (2016). Human neutrophils in auto-immunity. *Seminars in immunology*, 28(2), 159–173. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.004>



Psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?



LUCÍA CASAS

Estudiante del Máster de Biotecnología Biomédica de la Universitat Politècnica de València

La importancia del papel del sistema inmunitario en el combate frente a las diferentes amenazas exógenas y endógenas determina que, una alteración en este sistema dará lugar a fallos en la defensa del organismo que pueden desencadenar diversas enfermedades. Particularmente, un fallo en los mecanismos de reconocimiento endógeno por una pérdida de la autotolerancia en nuestro repertorio inmunológico dará lugar a fenómenos de autoinmunidad, que constituye la base de las enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes se tratan de un conjunto de alteraciones del sistema inmunológico con un mecanismo patológico difícil de descifrar, lo que complica tanto su detección, como el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces o específicas. Dentro de este tipo de enfermedades, destaca el lupus eritematoso sistémico (LES) caracterizado por la formación de autoantígenos nucleares e inmunocomplejos que se depositan en un principio en la piel, dando lugar a la conocida como piel de mariposa. Durante décadas se mantuvo la idea de que esta alteración autoinmune se trataba de una enfermedad que afectaba exclusivamente a la piel, y llevó casi 100 años demostrar que estos inmunocomplejos se depositan de forma generalizada afectando a un gran número de órganos. La afectación de órganos y tejidos vitales como los riñones, la sangre y el tejido nervioso pone de manifiesto la gravedad de esta y su capacidad de producir un daño sistémico irreparable.

Otro ejemplo de las enfermedades que se engloban dentro del “ataque a lo propio” es la psoriasis. Pese a tratarse de una enfermedad con relativa gravedad, en comparación con el LES, estas dos enfermedades pueden compartir una serie de similitudes, como su naturaleza autoinmune, su afectación cutánea y otras características que serán expuestas posteriormente.

Debido a ello, la psoriasis será la enfermedad del sistema inmunológico en la que se centrará nuestra atención, comenzando por su patogenia molecular y continuando con su recientemente descubierta afectación sistémica.

La psoriasis es un trastorno inflamatorio de la piel, crónica e inmunomediada que se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas en forma de placas eritematosas que normalmente aparecen en las manos, uñas, cara y cuero cabelludo. La patogenia de esta enfermedad es multifactorial, incluyendo factores inmunológicos, ambientales y genéticos, dentro de los cuales se han descrito numerosas variantes de riesgo dentro de los loci de susceptibilidad a psoriasis. La psoriasis se desencadena cuando estos factores genéticos y/o ambientales, como un trauma cutáneo, provocan la liberación de la catelicidina (LL-37), un péptido antimicrobiano producido por queratinocitos y neutrófilos que activa a las células dendríticas plasmocitoides (pDC) a través de receptores tipo toll (TLR). Una vez activadas, y en conjunto con queratinocitos dañados, estas células producen las citoquinas proinflamatorias interferón α (IFN- α) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que posteriormente activan a las células dendríticas mieloides, e inducen su producción de interleucina (IL)-12 y IL-23. Estas dos citoquinas constituyen los principales activadores de los linfocitos T helper (Th)1 y Th17, respectivamente. Asimismo, el TNF- α estimula a las células dendríticas mieloides de forma autocrina. De esta forma, una vez iniciado el ciclo de inflamación, este continúa de forma crónica, ya que tiene lugar la liberación de TNF- α por parte de las células Th1 y de IL-17 e IL-22 por parte de las células Th17. Por un lado, la IL-17 e IL-22 actúan regulando a al alza la proliferación de queratinocitos y a la baja su diferenciación, impulsando la hiperplasia epidérmica. Por otro lado, TNF- α e IL-17



inducen una activación continua de los queratinocitos, produciendo estos una variedad de citoquinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos que van a promover una respuesta proinflamatoria persistente (Figura 1) [1,2,3].

Se ha expuesto el importante componente inflamatorio existente en la enfermedad, pero, sin embargo, ¿por qué se considera una enfermedad autoinmune? Diversos estudios han revelado la presencia de células T autorreactivas en la psoriasis, frecuentemente restringidas al HLA-C*06:02, ya que se trata del principal alelo de riesgo en la psoriasis. Entre las posibles causas de aparición de estas células autorreactivas se han destacado: fenómenos de mimetismo molecular de proteínas de streptococos con queratinas de tipo I o la actuación del péptido antimicrobiano LL-37 como un autoantígeno capaz de activar el sistema inmunitario adaptativo de células T^[2]. Asimismo, estudios recientes indican que en la mayoría de los pacientes con psoriasis las células T reguladoras son disfuncionales, incapaces de suprimir las respuestas y proliferación de las células T efectoras, por lo que esta ruptura de la tolerancia inmunitaria podría ser un indicativo de autoinmunidad^[4]. Así, pese a que su mecanismo exacto se desconoce, se podría decir que existen evidencias suficientes para poder considerar que la psoriasis tiene carácter autoinmune, tratándose de una enfermedad

que se encuentra dentro de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) pero en el puente entre enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias puras. Como se ha mencionado anteriormente, durante muchos años se consideró que el LES afectaba únicamente a la piel, hasta que se descubrió que se trataba de una enfermedad sistémica. Algo similar está ocurriendo con la psoriasis. Históricamente, la psoriasis era considerada una enfermedad que se limitaba exclusivamente a la piel, por lo que su tratamiento se basaba en agentes tópicos o fototerapia. Sin embargo, aunque este tipo de terapias pueden proporcionar un alivio momentáneo de los síntomas cutáneos localizados, no ofrecen solución a la hora de tratar la causa subyacente de la enfermedad^[1].

A medida que la psoriasis progresa a su estado crónico, normalmente en la psoriasis de moderada a grave, se encuentran niveles elevados de múltiples citoquinas inflamatorias no solo en las lesiones de la piel, sino también a nivel circulatorio. Este aumento en los niveles séricos de múltiples citoquinas inflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A e IL-18) alimentan la inflamación subclínica crónica, una inflamación asintomática que puede causar daño tisular con el tiempo, y que se asocia con comorbilidades que afectan a los pacientes con psoriasis. Entre estas comorbilidades

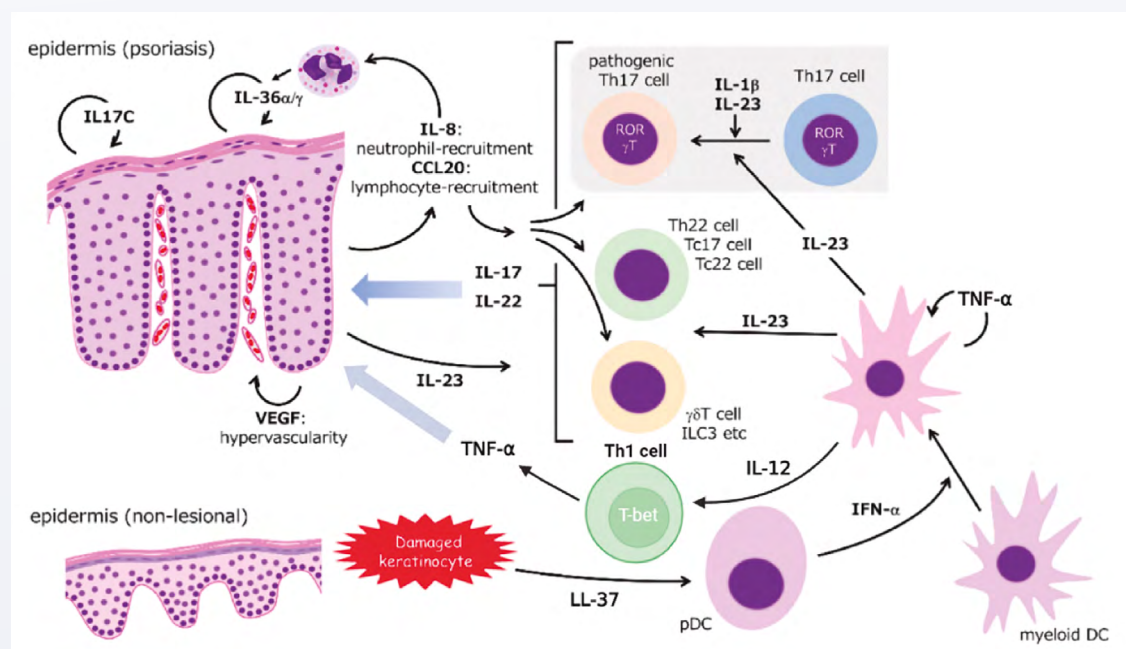


Figura 1. Mecanismo molecular de la psoriasis. Las pDC activadas liberan IFN- α que estimula a las DC mieloides para que produzcan IL-23, IL-12 y TNF- α . La citoquina IL-23 refuerza la patogenicidad de las células Th17, mientras que la citoquina IL-12 induce a la activación de las células Th1. La IL-17 y la IL-22 son producidas por las células Th17, así como por otras células con características innatas (las células linfoides innatas (ILC)-3 y las células T gamma delta). El TNF- α es liberado por las células Th1. La IL-17 y la IL-22 inducen la hiperproliferación epidérmica. La IL-17 y el TNF- α aceleran sinérgicamente la producción de citoquinas y quimiocinas inflamatorias por parte de los queratinocitos epidérmicos, lo que conduce a un círculo vicioso de inflamación. Modificado a partir de: [3].

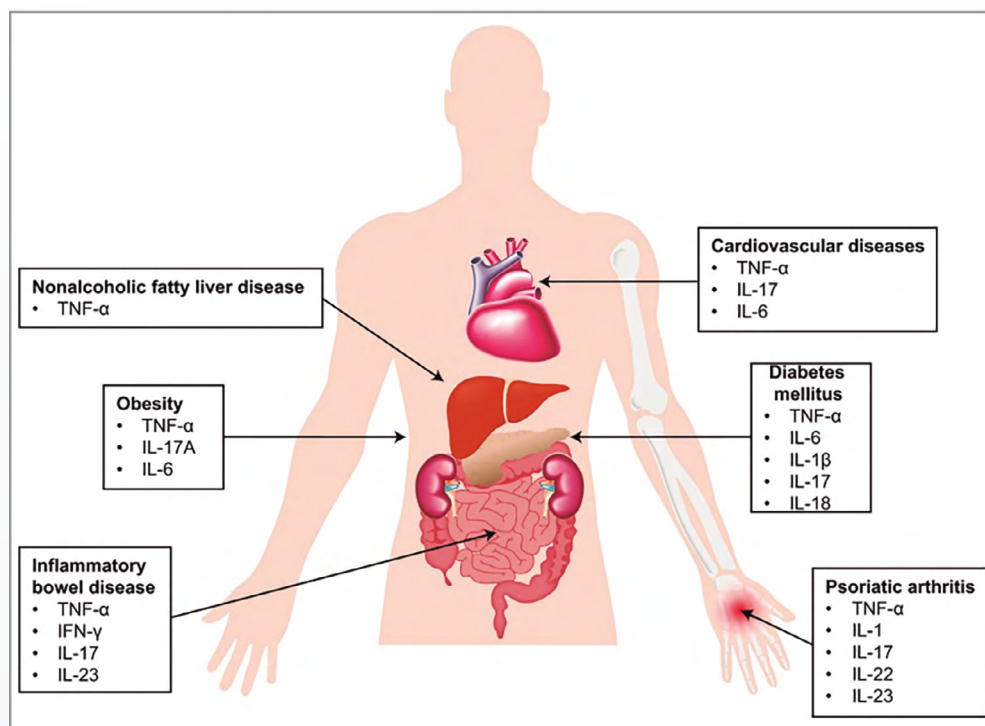


Figura 2. Comorbilidades de la psoriasis y sus principales citoquinas involucradas. IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral. Extraído de:^[1]

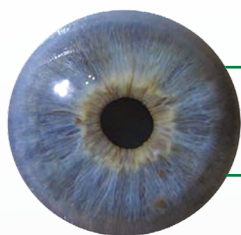
se encuentran enfermedades clínicamente relevantes como la artritis psoriásica (APs), enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) (Figura 2). Determinados estudios realizados con tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada con F-fluorodesoxiglucosa (FDG PET/TC) han permitido validar la hipótesis de que la psoriasis se trata de una enfermedad sistémica. Dichas observaciones han hecho posible determinar cómo el subconjunto de moléculas inflamatorias se propaga por la circulación sistémica hasta llegar a múltiples órganos. De esta forma, la existencia de vías inflamatorias comunes, pero con órganos diana diferentes, podría contribuir a la patogenia de las psoriasis y de sus comorbilidades asociadas^[1].

La psoriasis, pese a considerarse tradicionalmente como una enfermedad de la piel, continúa siendo de bajo riesgo para la salud en aquellos pacientes con formas leves, pero existen evidencias suficientes como

para describirla dentro de las enfermedades de tipo sistémico para aquellos pacientes con formas moderadas-severas. Debido a ello y sin la menor duda, se necesitan tratamientos sistémicos para mejorar los resultados en estos últimos pacientes. En un primer lugar, sería interesante identificar y validar ciertos biomarcadores de inflamación que nos permitan un diagnóstico precoz de aquellos pacientes con riesgo de padecer estas comorbilidades de la psoriasis para prevenir a tiempo el daño potencial asociado con la inflamación sistémica. En segundo lugar, en aquellos pacientes susceptibles, el tratamiento con agentes biológicos podría proporcionar beneficios altamente significativos si se administran de forma temprana. El TNF- α , como se muestra en la Figura 2, parece ser uno de los actores principales presente en todas las comorbilidades asociadas a psoriasis, por lo que el uso de anticuerpo monoclonales contra esta citoquina, como adalimumab, etanercept, infliximab podrían ser altamente útiles en el control de la inflamación sistémica y optimización de los resultados a largo plazo en la psoriasis.

REFERENCIAS

- 1 Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *The British Journal of Dermatology*. 2020 ;182(4):840.
- 2 Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology*. 2018;154(1):21–7.
- 3 Honma M, Nozaki H. Molecular Pathogenesis of Psoriasis and Biomarkers Reflecting Disease Activity. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3199.
- 4 Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol*. 2021 ;184(1):14–24.



Visión del autor

Publicado en Hematologica 2022: 107 (4), 1004-7

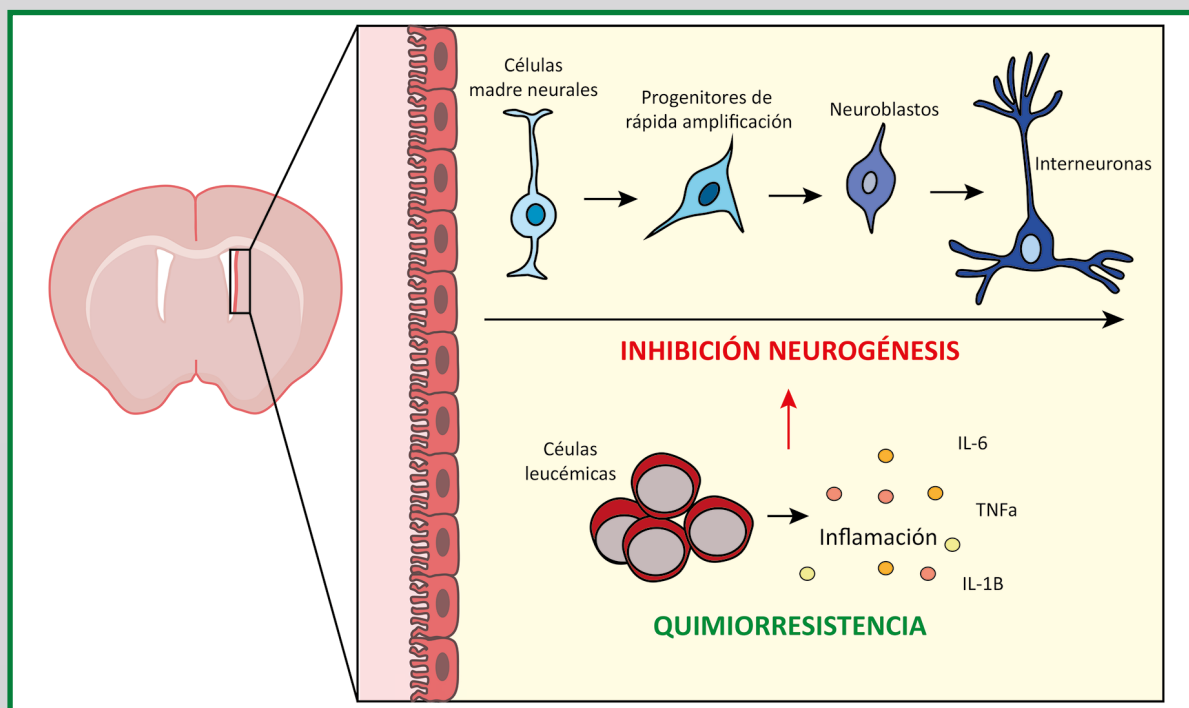
Acute lymphoblastic leukemia cells are able to infiltrate the brain subventricular zone stem cell niche and impair neurogenesis

Lidia M. Fernández-Sevilla^{1,2}; Germán Belenguer³; Beatriz Martí-Prado³; Paula Ortiz-Sánchez¹; Manuel Ramírez⁴; Alberto Varas^{1,2}; Isabel Fariñas³; Ángeles Vicente^{1,2}

¹Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid; ²Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid; ³CIBERNED, Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Instituto de Biotecnología y Biomedicina, Universitat de València, Valencia; ⁴Departamento de Hematología y Oncología Pediátrica, Unidad de Terapias Avanzadas, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain

doi: 10.3324/haematol.2021.279383

Un tercio de las recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil, el cáncer hematológico más frecuente en la edad pediátrica, son recaídas en el sistema nervioso central (SNC). De hecho, el SNC se considera un santuario para las células leucémicas donde, a pesar de los tratamientos que reciben estos pacientes, pueden permanecer como enfermedad mínima residual y dar lugar a recaídas posteriores. Sin embargo, las zonas del cerebro que las células tumorales colonizan y las consecuencias derivadas de esta infiltración en los pacientes han sido muy poco estudiadas hasta el momento.



En este trabajo, publicado recientemente en la revista *Haematologica*, se demuestra la capacidad de las células leucémicas para infiltrar el nicho neurogénico subventricular utilizando un modelo xenogénico de LLA. Este nicho, localizado en las paredes de los ventrículos laterales es uno de los pocos lugares del cerebro donde se mantiene la neurogénesis a lo largo de la vida. Los resultados del estudio indican que las células tumorales que allí se alojan son menos sensibles a los efectos de los agentes quimioterápicos lo que sugiere que estas podrían sobrevivir en esta región durante largos periodos de tiempo y dar lugar a recaídas en el SNC. Además, como consecuencia de la infiltración leucémica se genera un ambiente inflamatorio y se altera el proceso de neurogénesis, incrementando la proporción de las células madre neurales quiescentes con la consiguiente reducción de progenitores intermedios de rápida amplificación y neuroblastos que, tras su diferenciación, darían lugar a nuevas interneuronas. La incorporación de estas interneuronas inhibitoras en el cerebro humano se ha propuesto que constituye un mecanismo de plasticidad postnatal y, por tanto, una inhibición de la neurogénesis durante este periodo podría contribuir al desarrollo de los déficits neurocognitivos reportados en pacientes con LLA al momento del diagnóstico, antes del inicio del tratamiento.



POR LIDIA MARTÍNEZ Y PAULA ORTIZ

Sección Departamental de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid.



Altered CXCR4 dynamics at the cell membrane impairs directed cell migration in WHIM syndrome patients

Eva M García-Cuesta¹; José Miguel Rodríguez-Frade¹; Sofía R Gardeta^{1,2}; Gianluca D'Agostino¹; Pablo Martínez¹; Blanca Soler Palacios¹; Graciela Cascio³; Tobias Wolf⁴; Nicolas Mateos⁵; Rosa Ayala-Bueno¹; César A Santiago⁶; Pilar Lucas¹; Lucía Llorente⁷; Luis M Allende⁷; Luis Ignacio González-Granado^{7,8}; Noa Martín-Cófreces^{9,10,11}; Pedro Roda-Navarro^{7,12}; Federica Sallusto^{4,13}; Francisco Sánchez-Madrid^{9,10,11}; María F García-Parajo^{5,14}; Laura Martínez-Muñoz^{15,16}; Mario Mellado¹

¹Chemokine Signaling Group, Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, E-28049 Madrid, Spain; ²Department of Molecular Biosciences, Universidad Autónoma de Madrid, E-28049 Madrid, Spain; ³Meyer Cancer Center, Weill Cornell Medicine, New York, NY 10021; ⁴Institute of Microbiology, ETH Zürich, 8092 Zürich, Switzerland; ⁵Institut de Ciències Fotoniques, Barcelona Institute of Science and Technology, E-08860 Barcelona, Spain; ⁶X-ray Crystallography Unit, Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, E-28049 Madrid, Spain; ⁷12 de Octubre Health Research Institute (imas12), E-28012 Madrid, Spain; ⁸Department of Public Health School of Medicine, School of Medicine Universidad Complutense de Madrid, E-28040 Madrid, Spain; ⁹Immunology Service, Hospital Universitario de la Princesa, UAM, IIS-IP, E-28006 Madrid, Spain; ¹⁰Area of Vascular Pathophysiology, Laboratory of Intercellular Communication, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares-Carlos III, E-28029 Madrid, Spain; ¹¹Centro de Investigación Básica en Red cardiovascular, E-28029 Madrid, Spain; ¹²Department of Immunology, Ophthalmology, and ENT, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, E-28040 Madrid, Spain; ¹³Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Università della Svizzera Italiana, 6900 Lugano, Switzerland; ¹⁴Institutió Catalana de Recerca i Estudis Avançats, E-08010 Barcelona, Spain; ¹⁵Department of Cell Signaling, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, E-41092 Seville, Spain; ¹⁶Department of Medical Biochemistry, Molecular Biology, and Immunology, University of Seville, Medical School, E-41004 Seville, Spain.

doi: 10.1073/pnas.2119483119

Utilizando nuevas tecnologías de imagen y análisis biofísicos hemos analizado la dinámica de los receptores de quimioquinas, implicados en el movimiento celular. Previamente habíamos demostrado que, para que las células perciban adecuadamente los gradientes quimioatrayentes y se orienten hacia los focos inflamatorios, estos receptores deben formar nanoagregados en la membrana plasmática. En este estudio hemos descrito que este proceso no se produce en las células T que expresan CXCR4^{R334X}, una forma mutante de CXCR4 implicada en el desarrollo del síndrome WHIM. Este síndrome es una inmunodeficiencia hereditaria severa asociada a mutaciones autosómicas dominantes en el gen del receptor CXCR4, que cursa con la aparición de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis.

El mecanismo molecular subyacente implica una remodelación inadecuada del citoesqueleto de actina debido a la incapacidad de CXCR4^{R334X} para unir y activar correctamente β -arrestina1. Esta proteína está principalmente implicada en la internalización y desensibilización del receptor, pero además tiene un papel importante como plataforma de unión de segundos mensajeros como la cofilina, esencial para la remodelación del citoesqueleto de actina. El desequilibrio de polimerización/depimerización de actina altera la movilidad lateral y la organización espacial de

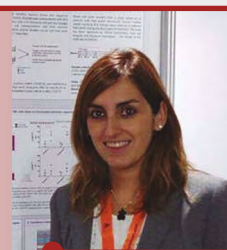
CXCR4^{R334X} en la membrana plasmática y, en consecuencia, el receptor no es capaz de producir los nanoagregados necesarios para la correcta orientación y migración en dirección al gradiente quimioatrayente.

Estos defectos, asociados a la expresión de CXCR4^{R334X}, pueden explicar la conocida retención de precursores hematopoyéticos en los nichos de la médula ósea que caracteriza a los pacientes con el síndrome de WHIM. Los resultados suponen además un importante avance en el conocimiento de la biología de las quimioquinas y sus receptores, ya que demuestran cómo las quimioquinas inician sus cascadas de señalización y cómo defectos en la dinámica de estos receptores pueden causar síndromes inmunológicos severos.



POR EVA M. GARCÍA

Departamento de Inmunología y Oncología.
Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Madrid.



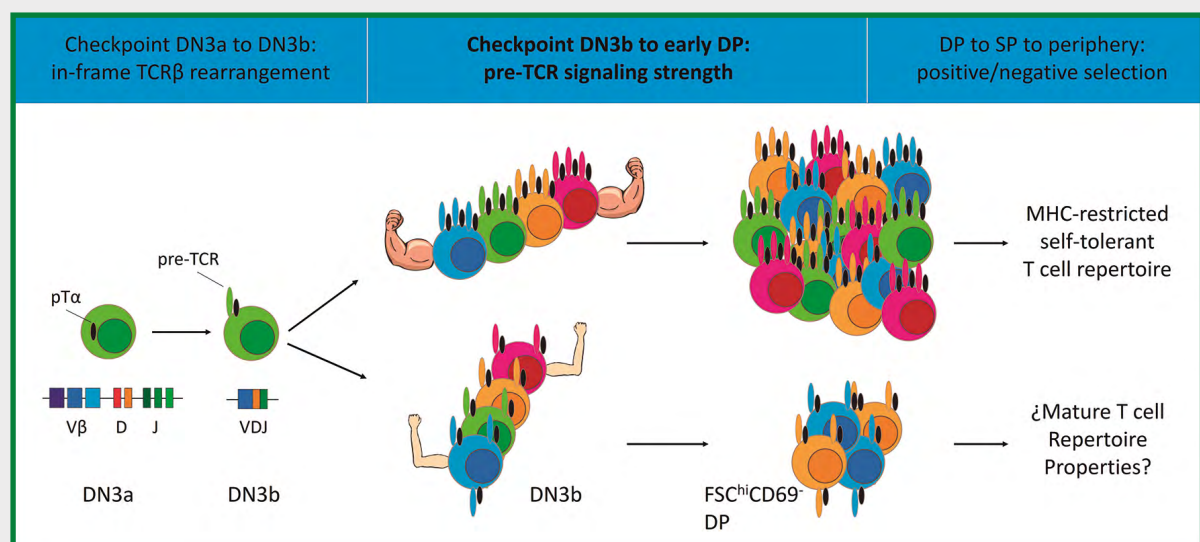
A set point in the selection of the $\alpha\beta$ TCR T cell repertoire imposed by pre-TCR signaling strength

Elena R. Bovolenta¹; Eva M. García-Cuesta²; Lydia Horndler¹; Julia Ponomarenko^{3,4}; Wolfgang W. Schamel^{5,6}; Mario Mellado²; Mario Castro⁷; David Abia⁸; Hisse M. van Santen¹

¹Immune System Development and Function Unit, Centro Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas/Universidad Autónoma de Madrid (CSIC/UAM), 28049 Madrid, Spain; ²Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), 28049 Madrid, Spain; ³Centre for Genomic Regulation (CRG), The Barcelona Institute of Science and Technology, 08003 Barcelona, Spain; ⁴Universitat Pompeu Fabra (UPF), 08002 Barcelona, Spain; ⁵Signalling Research Centers BIOS and CIBSS and Department of Immunology, Faculty of Biology, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ⁶Centre for Chronic Immunodeficiency (CCI), University Clinics and University of Freiburg, Freiburg, Germany; ⁷Grupo Interdisciplinar de Sistemas Complejos, Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Universidad Pontificia Comillas de Madrid, 28015 Madrid, Spain; ⁸Servicio de Bioinformática, Centro Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC/UAM, 28049 Madrid, Spain.

doi: 10.1073/pnas.2201907119

The ability of the T cell receptor (TCR) to generate signals of different intensity allows for the generation of a diverse, protecting, and self-tolerant T cell repertoire. Signaling via the TCR is induced upon its interaction with cognate peptide–major histocompatibility complex (pMHC) ligands. The TCR has low affinity for pMHC, but is able to cause activation and response upon specific recognition of a small number of these pMHC ligands on professional antigen-presenting cells (APCs) or target cells. The molecular mechanisms underlying this high sensitivity and graded signaling capacity are of interest because of the crucial role of TCR-mediated signaling in protective immunity and homeostasis. Previously, we found that TCRs organize in nanoclusters at the cell surface of mature T cells already before antigenic stimulation and that this organization provides T cells with enhanced sensitivity for its pMHC ligands. We generated mice expressing TCR-associated CD3 ζ chains with a single amino acid mutation in their trans-membrane



domain that impairs the formation of TCR nanoclusters and affects the TCR sensitivity of T cells. Analysis of the successive T cell developmental stages in such mice shows that the mutation impairs the maturation of T cell progenitors with in-frame rearranged TCR β genes already at the earliest T cell developmental checkpoint, which is dependent on signaling through the pre-TCR. The mutation reduces the signaling capacity of the pre-TCR, indicating an important role for pre-TCR nanoclustering in its quantitative signaling capacity. Sequencing of rearranged TCR β genes in the precursor populations directly preceding and following pre-TCR-driven differentiation provided evidence that pre-TCR signaling intensity shapes the diversity of the TCR β repertoire available for positive and negative selection, and hence of the final $\alpha\beta$ TCR repertoire. We uncovered a pre-TCR signaling-dependent and repertoire-shaping role for β -selection beyond selection of in-frame rearranged TCR β chains.



POR ELENA R. BOVOLENTA Y HISSE M. VAN SANTEN

Immune System Development and Function Unit,
Centro Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones
Científicas/Universidad Autónoma de Madrid (CSIC/UAM), 28049 Madrid, Spain.



Recertificación de competencias para los especialistas sanitarios en Inmunología



M. CARMEN MARTÍN

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



MANUEL HERNÁNDEZ

Cap de servei Immunologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

Una vez obtenido el título de especialista, en la actualidad no existe en España ningún proceso que permita garantizar o acreditar el mantenimiento de las competencias adquiridas por el facultativo, que sí existe en otros países europeos. La formación continuada es una elección del propio especialista que depende de su compromiso profesional y de las exigencias de su entorno laboral próximo. La inmunología en particular es una especialidad de avance muy rápido en sus múltiples ejes, tanto a nivel metodológico como conceptual. En los últimos años hemos asistido además a un cambio en el campo de la formación continuada, que ha dejado de orientarse de forma exclusiva al mantenimiento y mejora del conocimiento científico, para llegar a entenderse como un conjunto de actividades orientadas a actualizar, mantener y mejorar los conocimientos y habilidades que aporten valor para la práctica profesional. Aparece así un nuevo concepto, el desarrollo profesional continuo.

La Directiva 2005/36/CE relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales, insta a los estados miembros de la Unión Europea a impulsar este desarrollo profesional continuo, que debe abarcar la evolución técnica, científica, normativa y ética, así como motivar a los profesionales para que participen en actividades de aprendizaje permanente relacionadas con su profesión. Para ello es necesaria una sistemática de recertificación, deseablemente a partir de un acuerdo entre el Ministerio, las sociedades médico-científicas, las comisiones

nacionales y los Colegios Profesionales para su obtención. Con vistas a la entrada en vigor de esta normativa, han ido surgiendo en España las primeras propuestas para llevar a cabo la recertificación de las competencias de los profesionales sanitarios, por parte de la Organización Médica Colegial (OMC), la Federación de Asociaciones Científico-Médicas (FACME), la Fundación de Educación Médica y las Ciencias de la Salud (FEM) y el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, (MSCBS). El objetivo es certificar que el profesional sigue siendo válido para el desempeño de su especialidad, y hacerlo de manera transparente y pública como garantía para los ciudadanos a los que presta servicio. Se trata de una responsabilidad social y un imperativo ético.

La SEI, además de liderar el proceso de formación de los inmunólogos en el país, ha decidido asumir la responsabilidad de evaluar la competencia profesional y de servir de apoyo para la recertificación de la especialidad que en su momento han de llevar a cabo las autoridades de la Administración Sanitaria.





17 de abril de 2022

MODELO DE RECERTIFICACION DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICO-MÉDICAS DE ESPAÑA. FACME

El **Desarrollo Profesional (DP)** del médico especialista es el **reconocimiento** de forma individualizada, del nivel alcanzado por el médico en cuanto a **conocimientos, experiencia en las tareas asistenciales, docentes y de investigación**, así como en cuanto al cumplimiento de los objetivos asistenciales e investigadores de la organización en la que presta sus servicios. Es un proceso mediante el cual el profesional **adquiere, mantiene y mejora competencias profesionales** en determinadas áreas de capacitación como conocimientos, habilidades, actitudes y desempeños, para seguir desarrollando su ejercicio profesional de forma competente.

La **Recertificación** de la especialidad es una credencial que certifican las Sociedades Científicas junto a la Administración Sanitaria por periodos de 6 años que un médico individual **ha realizado un Desarrollo Profesional (DP)** que supera los requisitos previamente definidos para ejercer como médico especialista.

Objetivo del Consejo Asesor FACME de recertificación de la especialidad:

Definir la estructura básica del modelo común de Recertificación de las especialidades médicas, en consenso entre todas las sociedades científico médicas integradas en la FACME.

Este documento recoge los modelos de desarrollo profesional continuo (DPC) y de recertificación previamente existentes en varias SSCC y ha tomado también como referencia para posible convalidación los modelos europeos y canadiense. Las conclusiones acerca del modelo único común son fruto de un amplio consenso de requisitos mínimos entre las Sociedades Científicas (SSCC) que componen FACME.

Requisitos consensuados por el grupo de trabajo del Consejo Asesor de FACME:

- El modelo deberá ser sencillo en su estructura, desarrollado con rigor científico, con unos requisitos preestablecidos y deberá poder ser compatible y convertible a los modelos internacionales.
- Se establecen como competencias: las específicas de cada especialidad (centradas más en la propia competencia que en enfermedades) y las transversales revisadas recientemente por FACME.
- Las SSCC, siguiendo las directrices generales establecidas en este consenso, deberán desarrollar las competencias evaluadas, y definir el indicador para evaluarlas y el límite mínimo para considerar la competencia como “apta”.
- Cada SSCC nombrará un comité de recertificación, formado por especialistas de esa SSCC considerados como “expertos” en herramientas de docencia y de evaluación. Las funciones serán: 1.c fijar y revisar periódicamente las competencias, los indicadores de cada una y los límites para considerarlas “aptas” y 2. revisar las solicitudes y elaborar la propuesta de “recertificado” o “pendiente de recertificar” identificando las áreas donde deben ampliarse las evidencias.



- El consejo asesor de FACME podrá ser consultado por los comités de expertos de las SSCC en los aspectos que consideren necesarios dentro del proceso de evaluación, buscando la homogeneidad y el consenso en los criterios utilizados. La evaluación de las competencias/grupos competenciales incluye **dos tipos DE ACTIVIDADES:**

- ✓ **Tipo A.-** que englobaría las actividades asistenciales
- ✓ **Tipo B.-** que comprendería las actividades de Formación Médica Continuada, la Docencia e Investigación, se destacan las posibilidades de los centros de Simulación para la adquisición de habilidades. Las actividades formativas podrían ser actividades clínicas externas, asistenciales internas y actividades internas o individuales no asistenciales.

-Ponderar competencias priorizadas por las SSCC teniendo en cuenta las peculiaridades de cada especialidad: se propone que las actividades enmarcadas **en el Tipo A supongan el 60% las tipo B el 40%**

-Reorganizar los mapas de competencias de las especialidades para intentar ajustar de forma aproximada el número de competencias totales de la especialidad a 40, o agrupar en grupos competenciales (número similar en todas las especialidades) y así hacer uniforme la carga de horas empleadas para su validación. Las competencias dependen de cada especialidad, **cada especialidad fija sus competencias, dentro de unos dominios o grupos competenciales y propone los porcentajes de obtención y cuantos grupos competenciales mínimos deben incluirse para la recertificación.**

-No debe suponer una excesiva carga burocrática para el médico, favoreciendo la solicitud de este reconocimiento al desempeño asistencial en la práctica diaria (usando para ello indicadores de práctica clínica habitual, proporcionados por las direcciones o en los pactos de gestión anuales o auto auditorias o autorregistros sobre el número de procedimientos) y demás actividades de formación e investigación.

-**El periodo de recertificación se acuerda en 6 años**, exigiendo cada Sociedad Científica un **mínimo de 6 competencias en 6 años (o un porcentaje equivalente a 6 competencias de 40 que corresponde a la totalidad de competencias, es decir 15% de las competencias globales), distribuidas de forma homogénea en los dos trienios, o como mínimo aportando evidencias en al menos 3 años de los 6 años que se evalúan.**

-Que las competencias se alcancen, al menos, **en dos trienios diferentes para demostrar cierta regularidad en su desempeño**, es decir, que el mínimo de competencias no sea obligatoriamente anual.

-La recertificación se plantea para aquellos médicos con labor asistencial continuada en los 6 años previos. Los médicos que hayan interrumpido su trabajo asistencial de manera prolongada por cualquier circunstancia dispondrán de un proceso de mejora para alcanzar la recertificación. En las actividades tipo B se tendrá en cuenta el progresivo incremento y proporción de actividades docentes sobre las actividades de formación continuada de los profesores.

Una vez finalizado el modelo se propone publicar en una revista científica y registrar con un copyright e ISBN de FACME/SSCC (con uso libre por todas las SSCC), para evitar su utilización sin el permiso explícito de FACME.



La evaluación de las competencias/grupos competenciales incluye dos tipos DE ACTIVIDADES, como se propone en este ejemplo de modelo:

Actividades Tipo A		
Actividades Tipo A: competencias clínicas específicas (determinadas por cada Sociedad Científica)	6 competencias (o equivalencia a 15% de las competencias globales de la especialidad) en dos bloques de tres años, con evidencias en un mínimo de tres de los seis años evaluados	
A1: Asistenciales	CADA COMPETENCIA O GRUPO COMPETENCIAL	
	Competencias específicas de cada especialidad Desempeño-actividad asistencial: N.º /año	INDICADORES QUE MIDAN ACTIVIDAD ASISTENCIAL AUTOAUDITORIAS
	Competencias específicas de cada SSCC: N.º técnicas/ año	Certificación Dirección centro
	Competencias transversales: Desempeño-actividad asistencial: N.º /año	INDICADORES QUE MIDAN ACTIVIDAD ASISTENCIAL AUTOAUDITORIAS
	Competencias transversales: N.º técnicas/ año	Certificación Admisión /Codificación
	Estancias N.º días Certificación Dirección centro destino	Certificación Admisión /Codificación
A2: Gestión	Comisiones/Comités Grupos de trabajo	
	Certificación Dirección centro	
A3: Competencias transversales	1. Bioética 2. Comunicación Asistencial 3. Trabajo en equipo 4. Gestión de calidad y seguridad del paciente 5. Orientación al paciente y razonamiento clínico 6. Gestión clínica y orientación a resultados 7. Aspectos medicolegales de las profesiones sanitarias 8. Gestión de la Información 9. Promoción de la salud y prevención de la enfermedad 10. Idiomas	



Actividades Tipo B		
B1: Formación Continuada	N.º créditos N.º actividades	
	Con créditos (SNS/UEMS/SEAFORMEC)	Certificación oficial
	Actividad de formación continuada de contenido relacionado con la especialidad Realización de Máster Universitario Cursos de experto o especialista Universitario Actividad docente intraservicio	Certificación Centro/Sociedad
B2: Docente	horas lectivas Mínimo de 4 actividades en al menos 3 años	
	Organización actividades formativas Impartición de docencia Docencia presencial/on-line organizada por la Universidad, entidades privadas, SSCC Sesiones clínicas del propio Servicio o Centro de Salud, General del Hospital, multidisciplinarios,.. Tutoría alumnos de grado/posgraduados/residentes Colaborador docente en centros con MIR/EIR/PIR/FIR o jefes de estudios/técnicos de salud de Unidades Docentes. Participación en tribunales de Tesis doctoral o de exámenes oficiales	Certificación Acreditada/Universidad/Centro docente Docente de la especialidad Docente de Universidad: catedrático, titular, asociado, o lector.
B3: Científica-Investigación		
	Publicaciones Capítulos de libros Editor de libros	Nacional Internacional
	Investigación	Certificación acreditada (de la finalización de la investigación o memoria final con resultados)
	Fondo público - Fondo privado	IP
	Fondo público - Fondo privado	Colaborador



	Comunicaciones-Posters en Congresos	Nacional Internacional
	Mesas/Ponencias/Conferencias	Nacional Internacional
	Tesis doctoral/TFM	Cum Laude + 1
B4: Otros méritos		
	Premios, Becas	Certificación acreditada
	Sociedades (cada una)	Certificación acreditada
	Actividad Editorial Colaboración en exámenes oficiales Miembro de Sociedades Científicas Participación en Sociedades Científicas: grupos de trabajo, Comités, revisiones... Premios, becas Actividades de divulgación a la sociedad y asociaciones de pacientes	- Revisor de revista con FI - Revisor de revista sin FI - Editor Jefe -Comité editorial o de redacción con FI -Comité editorial o de redacción sin FI



Validación/propuesta de recertificación favorable por las SSCC	Número de años: 6 (valoración de competencias o grupos competenciales en dos trienios)	
	Competencias o grupo competenciales validadas	Mínimo: 6 en total (o equivalencia a 15% de las competencias globales de la especialidad) en los dos trienios (recomendación 3 en cada trienio, con evidencias en un mínimo de tres de los seis años evaluados)
	Recomendaciones. La evaluación de las competencias/grupos competenciales incluye dos tipos DE ACTIVIDADES:	60% Competencias tipo A: RECOMENDADO: A1 50+A2 10 40% Competencias tipo B: RECOMENDADO: (B1 10+ B2 10+B3 10+ B4 10)
	Otra priorización de competencias por las peculiaridades de cada SSCC	

Las SSCC definirán en estas tablas las puntuaciones, créditos, ... que proponen.

Los instrumentos contemplados para evaluar las competencias son:

- 1.- Observación de la práctica clínica, estructurada o no estructurada.
- 2.- Observación en contextos simulados.
- 3.- Audit, contará con la firma/certificación de la dirección del centro siempre que sea posible (excepto autónomos con actividad asistencial individual).
- 4.- 360º, basada en la colección de información de múltiples fuentes: médicos, enfermería o de otros profesionales de la salud con los que se trabaje de forma habitual; también del jefe del servicio/coordinador o director del centro; de administrativos y de los pacientes. Además, puede incluir la autoevaluación.
- 5.- Portafolio: registro de actividades y reflexión; permite incluir documentación de los instrumentos de evaluación descritos previamente.
- 6.-Otros: como técnicas, simuladores, ECOE, casos clínicos con preguntas u otros instrumentos validados o reconocidos.

Firmado: Dr Cecilio Santander
Vocal de FACME

En representación del grupo de trabajo del Consejo Asesor FACME de recertificación de la especialidad.



***ANEXO DE COAUTORIAS EN LA CREACIÓN DEL MODELO:**

AEDV: Dr. Pablo de la Cueva; AEBM-ML: Dr. Santiago Prieto; AEC: Dr. Salvador Morales; AEP: Dr. Luis Carlos Blesa; AEU: Dr. José Ramón Cortiñas; SEACV: D. Joaquín de Haro; SEAIC: Dr. Antonio Luis Valero; SEAP-IAP: Dra. M^a Carolina Martínez; SEC: Dr. Ángel Ramón Cequier; SECCE: Dra. Tomasa Centella; SECOMCYC: Dr. Fernando Almeida; SECOT: Dr. Luis Rafael Ramos; SECP: Dr. Ignacio Eizaguirre; SECPRE: Dr. Andrés A. Maldonado; SECT: Dr. Pablo León Atance; SEDAR: Dr. José María Sistac; SEEN: Dr. Javier Escalada; SEFC: Dra. M^a del Mar García; SEGG: Dr. José Augusto García; SEGO: Dr. Txanton Martínez; SEHH: Dra. Lourdes Vázquez; SEHM: Dr. Francisco Maraver; SEI: Dra. Carmen Martín; SEIMC: Dra. Miriam José Álvarez; SEMEG: Dra. Cristina Alonso; SEMERGEN: Dr. Francisco Javier Atienza; semFYC: Dra. Cruz Bartolomé; SEMG: Dra. Pilar Rodríguez Ledo; SEMI: Dr. Jesús Díez; SEMICYUC: Dr. Álvaro Castellanos; SEMNIM: Dra. María Cristina Peña; SEMPSPGS: Dr. Jesús Molina; S.E.N.: Dra. Patricia de Sequera; SEN: Dr. David Ezpeleta; SENE: Dr. José Luis Salu; SEO: Dr. Antonio Piñero; SEOM: Dr. César Rodríguez; SEOR: Dra. M^a del Carmen Rubio; SEORL-CCC: Dr. Serafín Sánchez; SEPAR: Dr. Germán Peces-Barba; SEPD: Dr. Cecilio Santander; SEP: Dr. Luis Agüera; SEQC-ML: Dr. José Puzo; SER: Dr. José Luis Andréu; SERAM: Dra. Alfonsa Frieria; SERMEF: Dra. Carolina de Miguel

Terapia antiviral en COVID-19



CARMEN CÁMARA

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.
Inmunología Hospital Universitario la Paz (Madrid)

Nos encontramos inmersos en una nueva fase de la pandemia COVID-19, la llegada a la práctica clínica de varias terapias antivirales frente a SARS-Cov2. Las vacunas han conseguido contener la sobrecarga de centros de salud y hospitales, al conseguir bajar de forma muy eficaz el desarrollo de enfermedad severa en personas inmunocompetentes. Sin embargo, las personas vulnerables, fundamentalmente ancianos e inmunodeprimidos, continúan presentando las cifras más altas de hospitalización y lamentablemente de mortalidad. De ahí la importancia de poder disponer de terapias antivirales que se puedan aplicar en estos grupos de población de manera precoz, incluso como profilaxis. Lamentablemente a día de hoy, la disponibilidad de estas nuevas terapias es limitada en nuestro país, por lo que es necesario una priorización de acceso a las mismas.

La SEI desde el primer momento luchó por estar en el Grupo de Trabajo Técnico que asesora a la AEMPS para estos tratamientos por dos razones fundamentales. En primer lugar, nuestros pacientes están mayoritariamente incluidos dentro de los pacientes vulnerables. Nuestro segundo objetivo era que se incluyera la medición de la respuesta vacunal en este grupo de pacientes como criterio adicional para estratificar este grupo de inmunodeprimidos, dado el acceso limitado a las mismas. Se consiguió que nuestro presidente, Marcos López Hoyos haya participado en este grupo de trabajo desde el inicio, junto a representantes de otras sociedades médicas. Ha supuesto un avance relevante en la lucha que desde nuestra sociedad venimos haciendo para convertirnos en los interlocutores con la Administración en temas de respuesta inmunitaria a vacunas y de Inmunología en general.

Ha sido un logro sin precedentes que se aceptase que la ausencia de respuesta humoral o incluso la respuesta baja como criterio de priorización, hubo que vencer un montón de reticencias. Un concepto como la medición ponderada de la respuesta vacunal tan habitual en nuestras consultas de inmunología aún no se comprende bien por parte de nuestros compañeros. Evidentemente nos queda aún otro frente por conseguir, que es la realización e interpretación de la respuesta celular T, pero todo se andará.

El otro campo de batalla fue el defender que en pacientes de alto riesgo (los de baja respuesta vacunal o no vacunados) no se deberían aplicar los mismos plazos temporales de inicio de los tratamientos. Este tipo de pacientes no ha sido incluido de forma mayoritaria en los ensayos clínicos pero la ausencia de anticuerpos los convierte en pacientes especialmente vulnerables por lo que deben recibir estas terapias siempre que haya enfermedad severa si no se ha administrado antes, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad. Además recientemente han aparecido varios estudios en los que varias de estas terapias (los anticuerpos monoclonales y el Paxlovid) tienen mejores resultados en pacientes seronegativos, siendo por lo tanto otro motivo para realizar estas mediciones para poder priorizar a los seronegativos o bajos respondedores. Por fortuna, este punto también se ha conseguido introducir en el documento de criterios de priorización en permanente actualización de la AEMPS.

Este documento identifica criterios, pero no se debe considerar como una recomendación de uso por parte de la Agencia. Al final son las CCAA y cada centro hospitalario el que fija sus protocolos de uso de estas terapias, por lo que es de fundamental importancia que

inmunólogos de cada centro formen parte de los grupos de expertos que fijan esta estrategia en cada centro. Al final son esos criterios los que van a determinar que el Servicio de Farmacia de cada centro tramite la solicitud, estando la AEMPS comprometida a dar respuesta en las primeras 24 horas. Hay CCAA con capacidad de almacenaje propio, que no precisarían ni siquiera el paso de aprobación por parte de la AEMPS.

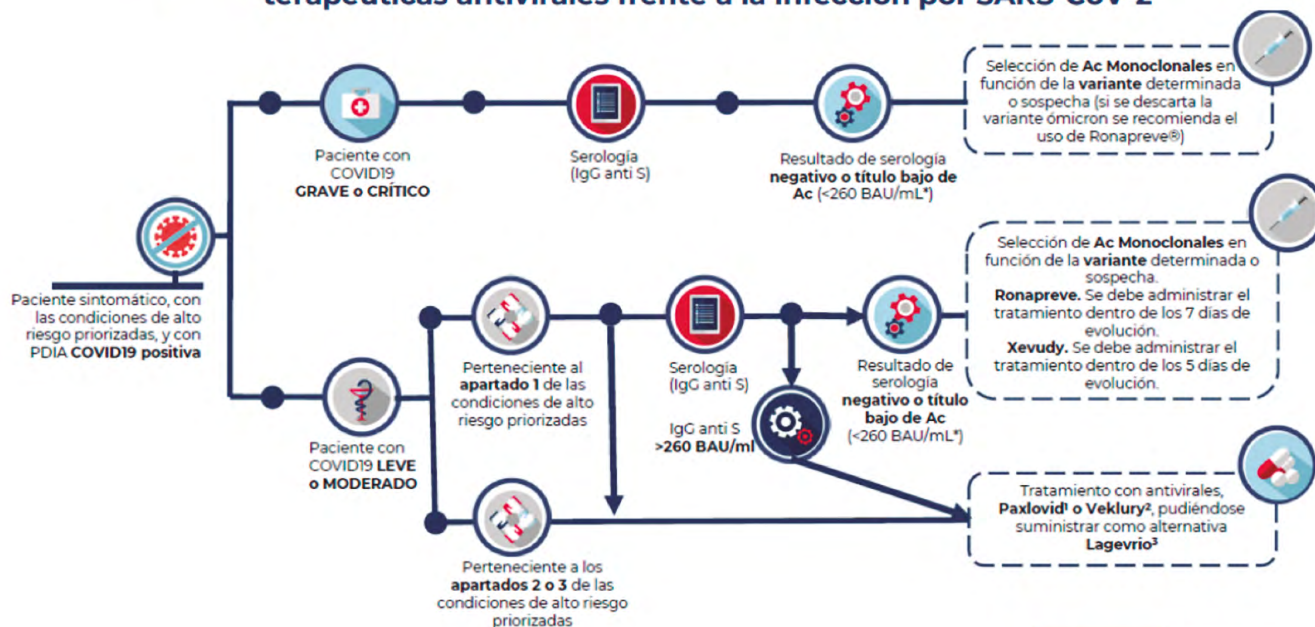
Estas nuevas terapias se pueden dividir en dos grandes grupos, fármacos antivirales y anticuerpos monoclonales (Tabla 1). Los anticuerpos monoclonales se han decidido priorizar en todos los pacientes de alto riesgo con enfermedad grave o crítica independientemente de la fecha de inicio de los síntomas, así como en el grupo de inmunodeprimidos de alto riesgo (serología baja o negativa en IDPs, RTX, CART, TASPE...). Los antivirales son la terapia de elección en mayores de 65 no vacunados (se consideran así todos los que no tengan la pauta completa) y en inmunodeprimidos de alto riesgo con contraindicaciones para recibir anticuerpos monoclonales (Figura 1).

El otro tipo de abordaje interesante para este grupo de pacientes de alto riesgo con respuesta insuficiente a la pauta vacunal completa es el uso de estas terapias como profilaxis preexposición. Hasta el momento están autorizados para este uso tanto Ronapreve como Evusheld, aunque a día en el que se escribe este artículo no los tenemos disponibles para este uso en las farmacias hospitalarias.

ANTIVIRALES	Veklury®	Remdesivir
	Paxlovid®	Nirmatrelvir/Ritonavir
	Lagevrio®	Molnupiravir
AC MONOCLONALES	Ronapreve®	Carivimab/Imdevimab
	Xevudy®	Sotrovimab
	Evusheld®	Cilgavimab/Tixagevimab

Tabla 1.

Diagrama de los criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2



1. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir): Se debe iniciar tratamiento dentro de los 5 días de evolución.
2. Veklury (remdesivir): Se debe iniciar tratamiento dentro de los 7 días de evolución.
3. Lagevrio (molnupiravir): Se debe iniciar tratamiento dentro de los 5 días de evolución.

*-<260 BAU/mL: Este punto de corte se ha establecido con la intención de facilitar el acceso a personas con un bajo nivel de protección. En cualquier caso, debe considerarse la gran variabilidad de los test comerciales en función de la marca y la diana utilizada y que los resultados de un laboratorio no son necesariamente extrapolables de uno a otro.



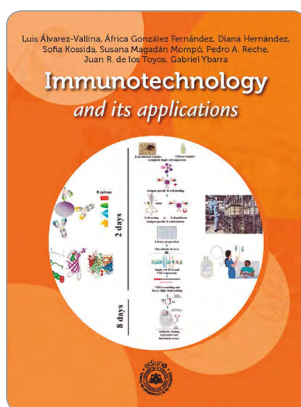
Figura 1. ECriterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2
Versión 3 Fecha: 30 de marzo de 2022. (Figura de elaboración propia)

Reseña del libro

"Immunotechnology and its applications"

JUAN R. DE LOS TOYOS

Área de Inmunología, Universidad de Oviedo
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, 33006 Oviedo



Autores:

Luis Álvarez Vallina, África González Fernández, Diana Hernández, Sofia Kossida, Susana Magadán Mompó, Pedro A. Reche, Juan R. de los Toyos, Gabriel Ybarra

✓ Editorial:	Universidad De Oviedo
✓ Año de publicación:	2022
✓ País:	España
✓ Idioma:	Inglés
✓ ISBN:	978-84-18324-38-3, (ebook): 978-84-18324-44-4
✓ Link	

En diciembre de 2018, la editorial Ediuno (Ediciones de la Universidad de Oviedo) anunció la publicación del libro de texto en castellano *Inmunotecnología y sus aplicaciones*. Una reseña de este libro apareció en la Revista de la SEI (Vol. 38, Nº 1, 2019). La buena acogida del mismo, y el apoyo y ánimo recibido por distintos colegas, fueron determinantes para proponer su edición en inglés. En medio, nos sorprendió la pandemia de la COVID-19 que, por varios motivos, supuso un notable retraso en aquel empeño. No obstante, este escenario ha permitido, de una parte, actualizar los contenidos del libro, y, de otra, destacar el decisivo papel que distintas herramientas inmunotecnológicas (desarrolladas y puestas a punto a una velocidad sin precedentes) han tenido en la caracterización y control de aquella inicialmente tan mortífera infección viral. Hoy, las vacunas de ARN mensajero son ya una realidad, y la inmunoterapia del cáncer basada en anticuerpos y en la modificación genética de varias

poblaciones linfoides alcanza día a día éxitos cada vez más destacados.

Aparte de la edición impresa, el libro está también disponible como e-book, y, a través de sus diversos enlaces electrónicos activos, es posible acceder, de manera inmediata, a las fuentes bibliográficas originales, así como a recursos disponibles en Internet que proporcionan información ampliada y totalmente actualizada.

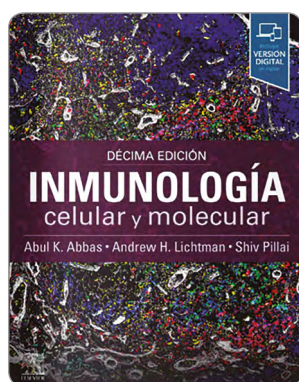
Esta nueva edición en inglés tiene una estructura y contenidos similares a la anterior en castellano, con algún cambio de autores e información más actualizada. Está también editada por Ediuno. Persigue proporcionar a profesionales y estudiantes de Biología, Biotecnología, Medicina, Veterinaria y otras áreas biomédicas, en sus diferentes Grados, Másteres y Programas de Doctorado, una información básica y relevante acerca de los principios y características de los materiales inmunotecnológicos que son de amplia utilización en sus campos de especialización.

Reseña del libro: "Inmunología celular y molecular" 10ª edición



PASCUAL MARTÍNEZ

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



Autores:

Abul Abbas, Andrew Lichtman, Shiv Pillai

✓ Editorial:	Elsevier
✓ Año de publicación:	2022 (10ª Edición)
✓ Idioma:	Castellano
✓ ISBN del libro electrónico:	9788413822969

W Quién no conoce el Abbas, a cualquier libro le reza" sería quizá un resumen rápido del manual *Inmunología celular y molecular* de Abbas, Liuchtman y Pillai, pues, independientemente de otros de calidad y de referencia consumada, como *Inmunología* (David Male), *Inmunología de Janeway*, *Inmunología* (José Peña), *Inmunología: Biología y Patología del sistema inmunitario* (Regueiro), *Roitt Inmunología: fundamentos* o *KUBY.Inmunología*, entre otros, este manual es uno de los primeros, sino el primero, de la lista de bibliografía que recomendamos a los estudiantes.

Esta manual tiene disponible, desde marzo de este año, su versión en castellano de la décima edición. Sin grandes modificaciones en su estructura y organización, el libro sigue manteniendo los 21 capítulos de su versión anterior, pero con un glosario, ilustraciones, tablas y texto actualizado con los últimos avances en la materia.

Por ejemplo, los inflammasomas o la respuesta inflamatoria aguda están mucho mejor detalladas. También se han añadido nuevas ilustraciones siguiendo la estética del libro, siempre elegante, como las referentes a la inmunidad fetal, la transducción de señales del TGF-β

o el mecanismo de acción de CTLA-4 y PD-1. Todo ello sin olvidar los nuevos avances en inmunoterapia, quizá el capítulo más reorganizado del libro, con actualizaciones de los mecanismos de acción de los anticuerpos antitumorales. La producción de interferones en las infecciones víricas también ha adquirido cierto protagonismo, sin olvidar la integración del protagonista de los últimos años, el coronavirus y el COVID-19, integrado desde el principio hasta el fin el texto del manual, así como la actualización de las vacunas de RNA. También se ha actualizado el capítulo de los trastornos por hipersensibilidad, con una mejor explicación de los mecanismos causados por anticuerpos, y patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca o la psoriasis.

En general, y como siempre, un manual imprescindible para todo estudiante que se inicie en la Inmunología. Por otro lado, si bien no es imprescindible para aquellos que poseen la versión anterior, sí es una buena opción para todo profesor que vea amarillear las páginas de su última versión. Además, incluye recursos en línea, como casos clínicos y bancos de preguntas para autoevaluación, que siempre se agradecen a la hora de preparar actividades al alumnado.

Corrigendum al resumen del I Simposio multidisciplinar de enfermedades autoinmunes sistémicas (*Inmunología* 2022; 41.1)

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Autoanticuerpos en miopatías inflamatorias: claves en la interpretación de informes

María José Martínez Becerra (*Inmunología, Fundación Jiménez Díaz*)

Existen diferentes criterios de clasificación de miopatías Inflamatorias inmunomediadas. Los más recientes tienden a aglutinar datos clínicos, anatomopatológicos y de laboratorio, donde los anticuerpos específicos de miopatías cobran gran importancia.

Estos anticuerpos ayudan además a predecir el riesgo de complicaciones sistémicas y asociación a neoplasia, entre otras, lo que les otorga un gran valor pronóstico, posicionándose como biomarcadores de gran utilidad en el manejo de estas patologías. Sin embargo, se repasó a lo largo de la presentación las diferentes limitaciones de las técnicas disponibles para su estudio. Comprobamos a través de los ejemplos de anti-Mi2 y anti-TIF1 gamma que no existe una única técnica ni fabricante que permita detectar todos los anticuerpos específicos de miopatías con certeza. Se repasó el valor añadido de la IFI, tanto en triple tejido de roedor, como en Hep2. Concluimos que una Hep2 negativa no descarta numerosos marcadores y algunos se localizan exclusivamente a nivel citoplasmático, por lo que éstos últimos han de contemplarse en los informes. La información clínica es esencial para poder orientar el estudio de laboratorio. Poder caracterizar adecuadamente los sueros de estos pacientes exige diseñar el estudio de autoinmunidad a medida, seleccionando los marcadores de interés conforme al fenotipo clínico, y seleccionando en cada caso las técnicas diagnósticas idóneas para dichos marcadores. Se mencionan otros parámetros analíticos de interés en estos pacientes, como la característica hiperCK >1000 U/mL en miopatías necrotizantes por anti-HMGCoAr, el valor predictivo de la hiperferritinemia (>1000 o 1800 ng/mL) en Dermatomiositis anti-MDA5 para el desarrollo de EPID rápidamente progresiva o la importancia de niveles elevados de KL6 y PCR como factor de mal pronóstico en estas últimas. Por último, se señalan las diferencias que presentan las miopatías inmunomediadas asociadas al uso de inhibidores de puntos de control inmunitario.

Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología