

Inmunología

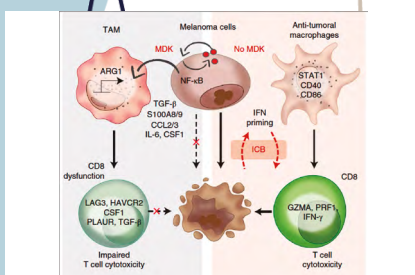
Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología

SEI

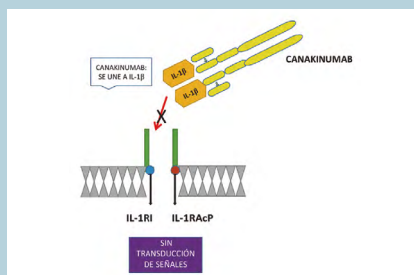
Sociedad Española
de Inmunología

Primeras vacunas para frenar la pandemia por SARS-CoV-2

La proteína MIDKINE induce resistencia a los anticuerpos anti-PD1/PDL1



Mecanismo de inhibición de la IL-1 β por Canakinumab



DISTINGUIR ENTRE CÉLULAS SANAS Y TUMORALES ES UN RETO, PORQUE ESTAS FORMAN PARTE DE NUESTRO ORGANISMO

Tribuna

Panorama

Investigación

Clínica

Docencia

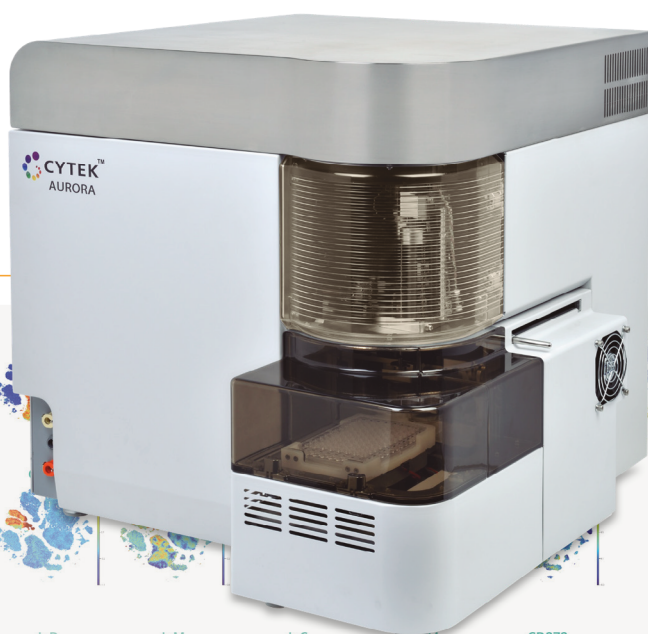
Divulgación

www.inmunologia.org

¿Quieres escribir la historia?

CITOMETRÍA ESPECTRAL

Bienvenido a lo imposible



Park L.M. et al. OMI-069: Forty-Color Full Spectrum Flow Cytometry Panel for Deep Immunophenotyping of Major Cell Subsets in Human Peripheral Blood. Cytometry Part A, August 2020 <https://doi.org/10.1002/cyto.a.24213>

Palex
Constant Improvement

DIVISIÓ LABORATORIO

Jesús Serra Santamans, 5 08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)
T: +34 934 006 599 F: +34 934 006 501 · palexmedical@palex.es

palexmedical.com   

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



RAFAEL SIRERA: **Las vacunas de ARNm una nueva forma de generar inmunidad contra SARS-CoV-2**

JOSÉ ARAMBURU, CRISTINA LÓPEZ-RODRÍGUEZ: **The transcription factor NFAT5 limits infection-induced type I interferon responses**

DANIELA CEREZO: **Midkine rewires the melanoma microenvironment toward a tolerogenic and immune-resistant state**

IVÁN BALLESTEROS: **Co-option of Neutrophil Fates by Tissue Environments**

ANTONIO CELADA, JORGE LLOBERAS, JOSÉ ANTONIO ENRÍQUEZ, ANTONIO ZORZANO: **La mitofusina 2 en macrófagos vincula la producción de ROS mitocondrial, la liberación de citocinas, la fagocitosis, la autofagia y la actividad bactericida**

SOFÍA C KHOULI: **SHP-1 Regulates antigen cross-presentation and is exploited by leishmania to evade immunity**

ODETTE VIÑAS, LUZ YADIRA BRAVO GALLEGU, ALBERT PÉREZ-ISIDRO, ESTÍBALIZ RUIZ-ORTIZ, MARÍA ROSA JULIÁ, ANTONIO LÓPEZ: **Hepatopatías autoinmunitarias**

PARIENTE RODRÍGUEZ ROBERTO, RITA CLAUDIA GERALDINE, ITURRIETA-ZUAZO IGNACIO, FONDA PASCUAL PABLO, MORENO CARMEN, ÁNGELA M^a CARRASCO: **Pénfigo paraneoplásico secundario a síndrome de Sézary: presentación de un caso**

C. M. FUSI VELARDE, L.M. FERNÁNDEZ PEREIRA: **Canakinumab**

MANEL JUAN: **Anakinra**

CARMEN MARTÍN: **La quimera del COVID**

ALFREDO CORELL: **Inmunología de Cine en tiempos de pandemia**

JESÚS SÁNCHEZ: **Nº 23:**

●	PORTADA
●	Índice
●	4 Créditos
●	5 Nota de los editores
●	6 TRIBUNA
●	7 PANORAMA
●	7
●	14 INVESTIGACIÓN
●	14
●	15
●	17
●	18
●	19
●	20 CLÍNICA
●	20 Talleres
●	24 Casos Clínicos
●	27 Monoclonales
●	31
●	35 Calidad
●	38 DOCENCIA
●	38
●	43 DIVULGACIÓN
●	43 Tira cómica



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 y Docencia)
M. Luisa Vargas (Clínica)
Pedro Roda (Investigación)
Alfredo Corell (Docencia y Divulgación)
Jesús Gil (Divulgación)

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

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

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI. El equipo editorial está muy agradecido por la participación de los socios en estos tiempos tan difíciles que nos está ocasionando la pandemia COVID-19. Vuestras contribuciones son siempre muy valiosas y apreciadas, más ahora donde la actividad de muchos sectores de la inmunología está desbordada por la sobrecarga de trabajo o con problemas para seguir investigando por las medidas excepcionales que la COVID-19 están obligando a tomar. Hemos podido llenar de contenidos el último ejemplar del año 2020 y que como siempre esperamos sea de vuestro interés.

Esta situación se refleja también en los contenidos de la revista donde el SARS-CoV-2 sigue siendo el protagonista en todas las secciones, pues el interés y los esfuerzos de los inmunólogos contra la infección son patentes en estos momentos. Buen ejemplo de ello es que actualmente ya disponemos de vacunas efectivas y seguras para la pandemia. Como podréis ver en el **inmunensayo** de la Sección Panorama, vacunas que han roto con todos los estándares actuales tanto en su tiempo de elaboración y capacidad de producción como en su modo de actuación. Las primeras que han llegado al mercado en diciembre de 2020 usan exclusivamente ARNm y con ellas una revolución vacunal absoluta, pues hemos dejado de administrar el inmunógeno y ahora lo que hacemos es obligar a nuestras células a sintetizarlo por sí mismas. Una forma de vacunar que en los cursos de vacunas se trataba al final y de refilón, como algo muy de futuro y casi de ciencia ficción, se ha convertido en una realidad. Afortunadamente, la ciencia nunca dejará de sorprendernos.

En la Sección Clínica, comenzamos la ronda de Talleres de la SEI 2020 con el Taller de Autoinmunidad organizado desde los Servicios de Inmunología del Hospital Clinic de Barcelona y el Hospital Son Espases de Palma de Mallorca. El tema del taller ha sido **Hepatopatías Autoinmunes**, y aparte del análisis de los distintos autoanticuerpos implicados en esta patología (resultados, métodos de detección, etc.), se ha incluido el análisis de los algoritmos de trabajo utilizados por cada laboratorio de Autoinmunidad para el diagnóstico inmunológico de este grupo de patologías. En **casos clínicos**, se presenta un paciente con **Pénfigo paraneoplásico secundario a síndrome de Sézary**, (que no ha sido descrito previamente en la literatura); el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico se confirmó con la detección de anticuerpos anti-plaquetas, por IFI sobre epitelio de vejiga de rata; su pronóstico es muy malo, por lo que es importante establecer precozmente el diagnóstico para iniciar el tratamiento adecuado. Siguiendo con nuestro "particular catálogo de Monoclonales", en este

número se presta una especial atención a los inhibidores de la familia de la IL-1. En primer lugar se analiza el **CANAKINUMAB**, anticuerpo monoclonal anti IL-1 β y en segundo lugar el **ANAKINRA**, producto biológico recombinante, equivalente a la proteína natural IL-1Ra. Ambos tienen unas indicaciones terapéuticas similares en procesos donde la IL-1 es parte fundamental de su fisiopatología: en síndromes periódicos febriles (CAPS, FMF, TRAPS, HIDS y MKD), enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil sistémica y artritis gotosa y también está en estudio para frenar la sintomatología grave asociada a la tormenta de citocinas de la COVID-19. Para finalizar la parte clínica, cuando está empezando la campaña de vacunación frente al SARS-Cov-2, Martín Alonso en su habitual apartado de Calidad nos hace una reflexión en **La quimera del COVID**, acerca del circo mediático que ha girado en torno al desarrollo de la vacuna, a la vez que dibuja el cuadro esperanzador que supone su administración.

En la Sección de Educación se presenta el uso del cine como recurso educativo, y nada menos que apoyándonos en otra pandemia reciente como fue el SIDA al final de los años 80 e inicio de los 90. Corell nos presenta cómo utilizar la película "En el filo de la duda" para preparar una clase muy diferente en lo relacionado con la epidemiología, virología, inmunología y bioética. Lo encontraréis muy interesante para un seminario de inmunopatología.

Este último ejemplar del año 2020 es también un número para decir adiós. Esta es la última participación de **María Luisa Vargas** como editora de la sección de clínica, que lleva coordinando de forma magistral desde el año 2017, cuando la revista de la SEI cambió drásticamente de rumbo. Una sección de la revista que somos conscientes de su vital relevancia para que siguiera siendo de interés para una gran parte de los socios y que María Luisa ha sabido llenar de contenidos número a número. María Luisa, con gran maestría y conocimiento ha sabido buscar la participación del socio para informar de los temas de mayor actualidad e interés en la parte dedicada a la inmunología clínica. Un esfuerzo muy importante que sólo se puede conseguir con experiencia, sacrificio, planificación, insistencia y reconocimiento entre los pares de la profesión, atributos que se juntan en su persona. María Luisa, la revista de la SEI te estará infinitamente agradecida por participar en la construcción de este nuevo formato de comunicación y por la abnegada dedicación que le has prestado estos años. ¡Muchas gracias por todo María Luisa!

MARÍA LUISA VARGAS, RAFAEL SIRERA Y ALFREDO CORELL



CARMEN CÁMARA Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Cerramos el año con la llegada de las campañas de vacunación ante SARS-Cov2, siendo las vacunas de RNA las que primero han llegado al mercado tras meses de intenso trabajo. Desde la Sociedad Española de Inmunología queremos insistir en la necesidad de que no se abandonen el resto de modelos vacunales, especialmente los que se están desarrollando en nuestro país. Lo ocurrido en esta pandemia nos debería servir de aprendizaje de la dependencia tecnológica tan intensa que tenemos del exterior, para que en la próxima amenaza estemos preparados. Cabe señalar, que el Laboratorio de Coronavirus del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC liderado por Isabel Solá y Luis Enjuanes tenía en el 2003 una vacuna inactivada con una efectividad del 100% en modelo animal frente a SARS-Cov1 que no llegó nunca a ensayo clínico. Probablemente si en 2020 hubiéramos dispuesto de esa vacuna, la historia de la pandemia la hubiéramos podido contar de una forma muy diferente.

Ahora también es el momento de evaluar de forma correcta el tipo y la calidad de respuesta inmunitaria que se consigue tanto al contraer la enfermedad como tras la vacunación, para poder ajustar calendarios vacunales y tomar las medidas correctas de salud pública. Hasta este momento tenemos numerosa investigación básica y clínica de calidad, tanto en respuesta humoral como celular, pero necesitamos que se dé un paso más y se consiga una implementación real que no dependa de conseguir financiación en convocatorias públicas y privadas. Con este modelo lo que se consigue en una atomización de los recursos, con publicación de series de pequeño tamaño muestral. Por ello desde la SEI queremos reivindicar

la necesidad de la creación de un Centro Nacional de Inmunología que sirva para coordinar y planificar estos estudios, tanto ante SARS-Cov2 como a otro tipo de amenazas microbiológicas.

Cambiando de tema, queremos agradecer a todos nuestros soci@s la gran acogida que ha tenido la solicitud de abstracts y casos clínicos para nuestro 42 Congreso Nacional que tendrá lugar de forma telemática del 24 al 26 de marzo. Aunque hayamos perdido la posibilidad de reunirnos todos unos días al no ser presencial, estamos seguros de que la parte científica compensará con creces este hándicap.

Un recordatorio sobre la nueva web de la SEI. Necesitamos que todos los socios entren en la intranet para actualizar su perfil de socio, muchos lo han hecho ya, pero necesitaríamos que todos lo hiciésemos para ser más conscientes de la composición actual de nuestra sociedad y poder adecuarnos mejor a este perfil.

Y me despido enviando un abrazo grande a dos de nuestros socios que nos están ayudando a dar un paso de gigante en conseguir visibilidad para nuestra sociedad, Margarita del Val y Alberto Corell. Gracias a los dos por vuestra magnífica labor de divulgación.

Un abrazo para toda la Comunidad SEI.

CARMEN CÁMARA

Junta Directiva SEI



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



Las vacunas de ARNm una nueva forma de generar inmunidad contra SARS-CoV-2



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,
Universitat Politècnica de València

Introducción

La vacunación es el mejor método para la prevención y el control de enfermedades infecciosas. El desarrollo de muchas vacunas ha salvado miles de vidas y ha ahorrado grandes cantidades de dinero a los sistemas de salud y como estamos viendo en el caso de COVID-19, el impacto sobre la salud y la economía global será brutal. Los inmunólogos junto con los epidemiólogos somos los profesionales que debemos conocer el mecanismo de acción que genere de forma segura inmunidad y analizar el impacto de las vacunas en la sociedad.

Conseguir una vacuna eficaz y rápida ante una pandemia por un virus emergente requiere dos puntos cruciales:

- En primer lugar, precisión y efectividad en el diseño de antígeno viral.
- Y en segundo lugar una plataforma de fabricación que sea capaz de acortar el tiempo de disponibilidad del producto en el mercado.

Las vacunas basadas en subunidades de proteínas y producidas en líneas celulares suelen tardar más de un año en generarse. Por el contrario, la fabricación de vacunas de ácido nucleico (ADN y ARN mensajero, ARNm) se pueden lograr en cuestión de semanas. Por eso, y poco menos de un año desde que se desatase la pandemia zoonótica, seis países, Reino Unido, Canadá, Arabia Saudita, Bahréin, EE. UU. y México ya han dado su aprobación a la vacuna de Pfizer-BioNTech. Y se espera un curso similar para la vacuna de Moderna en los próximos días. Dos vacunas de ARNm.

La aprobación de una vacuna de ARNm para el coronavirus significa, por un lado, la autorización de la primera de su tipo contra enfermedades infecciosas. Y por otro lado una revolución en el concepto que teníamos hasta ahora de diseñar y elaborar vacunas. Estas, hasta la fecha actuaban inyectando el patógeno o parte de él para que pudiera entrenar al sistema inmunitario para reconocerlo y responder a las proteínas producidas por el mismo microorganismo. Pero, por el contrario, las vacunas de ARNm usan al propio organismo para producir de forma segura algunas de las proteínas virales para inducir esa respuesta inmunitaria contra el patógeno.

Si nos centramos en el agente causal de la COVID-19, la proteína S del SARS-CoV-2 es un polipéptido transmembranario de tipo I con un ectodominio grande y un endodominio corto. Estructuralmente esta proteína S está compuesta por dos subunidades funcionales, S1 (bulb) para unión al receptor y S2 (stalk) para la fusión de membranas. La interacción específica entre S1 y el receptor desencadena un cambio conformacional en la subunidad S2, lo que lleva a la fusión entre la envoltura del virus y la membrana de la célula y la posterior liberación de la nucleocápside en el citoplasma. El SARS-CoV-2 utiliza al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como su receptor de entrada. Por ello esa proteína S o el dominio de unión al receptor es el principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes y puede ser el principal antígeno de desarrollo de las vacunas del SARS-CoV-2.



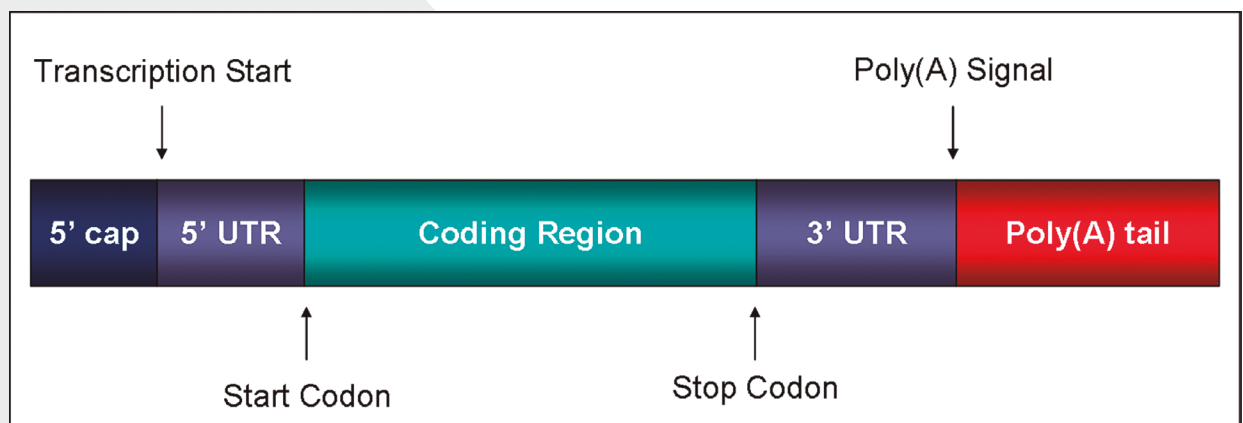
Las nuevas vacunas de ADN y ARN

Aunque las vacunas de ácidos nucleicos surgieron hace casi 30 años poco conocíamos de ellas hasta el surgimiento de la pandemia por beta-coronavirus y apuntan a ser uno de los grandes éxitos en la vacunación mundial. Los primeros abordajes se realizaron usando ADN desnudo en forma de plásmidos o asociado a nanopartículas de oro. Estas vacunas de ADN consisten en genes que codifican antígenos insertados en un plásmido bacteriano bajo el control de un promotor eucariota. El plásmido es internalizado por las células del hospedador, donde se transcribe en el núcleo y es traducido en el citoplasma por la maquinaria de la célula. Las proteínas resultantes se procesan en péptidos, que finalmente se presentan en la superficie de las células presentadoras de antígeno (APC) en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

Alternativamente, las vacunas de ARN involucran ARN mensajero (ARNm) sintetizado en el laboratorio por transcripción in vitro (IVT) utilizando polimerasas de bacteriófago sobre un ADN molde que codifica el o los antígenos de interés. Una vez administrado e internalizado por las células huésped, el ARN se traduce directamente en el citoplasma por la propia célula y luego, como en las vacunas de ADN, los antígenos resultantes son presentados por las APC para estimular una respuesta inmunitaria. Otras ventajas del ARNm frente al ADN es que el ARNm es la cantidad mínima de información genética necesaria para generar la proteína de interés en la célula y que además el ARNm de cadena simple no interacciona con el genoma bicatenario, no produce recombinaciones con el ADN y no hay maquinaria celular para su duplicación intracelular (con algunas excepciones que veremos luego). Además, el ARN no puede integrarse en el genoma y por lo tanto no tiene potencial oncogénico. Así, este ARNm queda patente que es meramente transitorio aumentando su seguridad y eficacia.

A pesar de las características prometedoras de las vacunas de ADN, se ha visto que provocan menos inmunidad que otros tipos de vacunas, incluida las vacunas de ARNm. Una posible explicación sería la necesidad de que el ADN tenga que cruzar dos membranas celulares, la nuclear y la plasmática. A diferencia del ADN, el ARNm solo necesita entrar en el citoplasma, donde se produce la traducción.

Otro aspecto muy relevante es que el ARN puede actuar como un adyuvante al proporcionar señales coestimuladoras. Sabemos que, para ser eficientes, las vacunas deben contener un potente adyuvante que suministre una señal de peligro para el inicio de la respuesta inmunitaria. Las propiedades inmunoestimuladoras del ARNm fueron descubiertas por la observación de la inducción de interferón tras la exposición de las células a ARNm exógeno extraído de virus. Sin embargo, los efectos secundarios graves de estos adyuvantes pronto limitaron su uso. Más tarde, en el año 2004, se demostró que el ARNm transcrito in vitro sirve como un adyuvante. Los ARN mono y bicatenarios son reconocidos por los receptores tipo toll TLR3, TLR7 y TLR8 en el endosoma. Sin embargo, TLR3 no es sólo activada por ARN bicatenario, un intermediario para muchos virus, sino también por el ARNm liberado de las células o producido por transcripción in vitro. Otros receptores de reconocimiento de patrones pueden ser importantes para la funcionalidad de un adyuvante (y vacuna) basado en ARN. La helicasa citosólica RIG-I reconoce moléculas de ARN simple.



Plociam, CC BY-SA 3.0 <<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons.



Ventajas de vacunas de ácidos nucleicos

Existen diversas razones que hacen que las vacunas de ácidos nucleicos sean tan interesantes a la hora de vacunar no sólo contra agentes infecciosos sino a antígenos tumorales. Desde el punto de vista de su producción:

- Los ácidos nucleicos son más simples de generar que las proteínas, péptidos, células o microorganismos atenuados o muertos.
- Su administración parece segura en cualquier colectivo, como, por ejemplo, inmunodeficientes.
- Es la propia maquinaria celular del hospedador la que producirá las proteínas inmunogénicas.
- Las vacunas de ácido nucleico permitirían la administración de varias secuencias que codificaran para múltiples antígenos.
- *Al hacer que el cuerpo humano produzca las proteínas virales, las vacunas de ARNm eliminan parte del proceso de fabricación y debería ser más fácil y rápido de producir que las vacunas tradicionales.*

Y desde el punto de vista inmunológico:

- Las vacunas basadas en ácidos nucleicos simulan una infección o inmunización con microorganismos vivos, que son las más eficientes a la hora de generar inmunidad.
- A diferencia de otras formas más complejas de administrar ácidos nucleicos como las encapsuladas en vectores virales, no son susceptibles de ser neutralizadas por anticuerpos y que podrían disminuir su eficacia.
- Al ser absolutamente simples y no necesitar recubrimientos proteicos, la respuesta inmune será absolutamente pura contra el potencial inmunógeno sin interferencia con otros posibles epitopos inmunodominantes que pudieran existir en otro tipo de nanopartículas o microorganismos completos.
- Con la de ARNm no estamos introduciendo todo el virus por lo que el microorganismo no puede montar su propia autodefensa y, por lo tanto, el sistema inmunitario puede concentrarse en crear una respuesta a las proteínas virales sin interferencia del virus.
- Contrariamente a lo que sucede con las vacunas de péptidos, las de ARNm no tienen ninguna restricción de haplotipos del HLA a la hora de poder presentar los antígenos.
- En las vacunas clásicas el péptido microbiano solo activa al sistema inmunitario adquirido e inducen tanto inmunidad humoral como celular mientras que el sistema inmunológico innato, necesario para el inicio de la respuesta inmunitaria, es activado inespecíficamente por el adyuvante. Por el contrario, el ARNm de las nuevas vacunas es de por sí un PAMP detectable por receptores que reconocen patrones (PRR) y por consiguiente también podría activar el sistema inmunológico innato, pero de forma específica, proporcionando un nivel adicional de defensa sin necesidad de añadir adyuvantes.

Estructura del ARN mensajero

El ARN eucariótico está compuesto por cinco regiones que son críticas no solo para portar la información codificada sino para darle estabilidad y capacidad de lectura. Estas son:

1.- **Una región codificante** que comienza con AUG (Met) y acaba con tres posibles codones stop (UAG, UAA, UGA). En ella está la información genética para la síntesis de la proteína inmunogénica para la vacunación. El diseño de esta ORF tiene que tener en cuenta el uso de codones por humanos y debido a la degeneración del código genéticos, las especies de ARN de transferencia predominantes, pues sabemos que varían significativamente entre especies.

2.- **Dos regiones no traducidas** (UTR) que flanquean en 3' y 5' la región codificante. Aunque no codifican para proteínas estas regiones tienen importantes elementos reguladores de la traducción.



Existen alternativas para mejorar la eficiencia traduccional de un gen como incorporar o sustituir las regiones UTR del gen en cuestión por la de los genes de las alfa y beta globinas. La adición de secuencias que señalizan hacia ribosomas en el UTR también mejora la eficiencia de la traducción de nuestro ARNm vacunal.

3.- Una cabeza 5' 7-metilguanosina trifosfato (m7G cap; capping). Esta parte tiene dos funciones clave tanto en la estabilidad como en la traducción: por un lado, protege al ARNm de la acción de las exonucleasas 5'-3' y por otro lado es reconocida por el factor de iniciación de la traducción eIF4E. El capping in vitro con la orientación adecuada es una parte que genera muchos problemas biotecnológicos y de hecho actualmente se opta mayoritariamente por la adición de la cabeza de modo post-transcripcional. Otro método para generar el capping eficiente es la modificación del capping anti-reverso (ARCA) que pueden asegurar la orientación correcta de la cabeza en el extremo 5', lo que produce mejores uniones a los ribosomas y más traducción.

4.- Una cola 3' poli(A). Regula la estabilidad y traducción del ARNm de forma sinérgica al capping al interaccionar con una proteína (poly(A) binding protein, PABP) que forma un complejo con eIF4E. Existen diversas formas de añadir esta cola poli(A), desde adicionarla a la hebra molde hasta de forma enzimática post-traduccionalmente mediante la poliadenilación con una poli(A) polimerasa recombinante. La longitud de esta cola es un factor determinante de la eficacia de la formación de los polisomas y por consiguiente la expresión de las proteínas. La longitud óptima está entre 120 y 150 nucleótidos.



*Designed by Freepik.

Además, hay otras alternativas complementarias para regular la inmunogenicidad de los péptidos generado o que estos ARNm sean más fácilmente reconocidos por receptores reconocedores de patrones como RIG-I, PKR o TLR3, TLR 7 y TLR 8. Así serán internalizados en las células presentadoras de antígenos para su traducción posterior en un contexto claramente coestimulador y activado de la inmunidad. Una de ellas es el uso de pseudouridina (Y) es un isómero del nucleósido uridina (U) muy prevalente en los ARNr, los ARNt y los snRNA y es la modificación más abundante en el ARN celular total, lo que la convierte en el quinto nucleótido del ARN. La incorporación de nucleósidos químicamente modificados, como pseudouridina, 1-metilpseudouridina, 5-metilcitidina y otros en el ARNm, generalmente mejora la traducción al

dificultar la detección de este ARNm por los receptores del sistema inmunitario innata (TLR7 y TLR8 principalmente), lo que conduciría también a su inactivación.

Otra modificación para mejorar estos ARNm viene del tipo de construcciones de ARNm. Hemos visto la estructural del ARNm no replicante (NRM) pero existe una alternativa, las construcciones de ARNm autoamplificado (SAM). Ambos tienen una estructura común como la descrita en este apartado, pero la SAM incluye una secuencia derivada de virus de ARNm de cadena positiva (generalmente alfavirus) que inducen en la célula la replicación de estos ARNm y por consiguiente la amplificación de la capacidad de traducción. Este aspecto puede mejorar las vacunas de ARNm del futuro pues sabemos que la expresión in vivo es generalmente posible y suficiente para producir una inmunidad detectable. Sin embargo, generar una respuesta inmune efectiva y, aún más, logrando un efecto terapéutico por medio de ARNm puede ser más exigente en términos de nivel de expresión de proteínas.

La administración de vacunas de ARNm sin vectores virales

La muestra procedente del sistema ITV contiene el transcrito de ARNm deseado dentro de una mezcla compleja que incluye nucleótidos, oligonucleótidos, fragmentos de transcripción cortos, así como de proteínas. Estos contaminantes deben eliminarse de la muestra mediante una combinación de etapas



de precipitación, cromatografía y extracción. Cuanto más puro sea el ARNm obtenido mayor será la eficiencia traduccional de nuestra vacuna. El uso del HPLC para purificar los ARNm es el método que mejores resultados está dando en los modelos preclínicos.

En el apartado anterior hemos visto la importancia de las distintas regiones del ARNm para su estabilidad y su eficiencia en la traducción además de las peculiaridades que supone para su generación los sistemas de ITV. Lugo una vez obtenido el ARNm listo para su uso como vacuna debemos administrarlo a la población y que este sea efectivo activando a las células dendríticas. Hasta la fecha todas estas ventajas estaban asociadas también a una menor eficiencia en las inmunizaciones al estar los ácidos nucleicos poco protegidos y la dificultad intrínseca de hacerlos penetrar en la célula y conseguir la expresión de su información codificada. De hecho, una de las grandes cuestiones es entender y conseguir buenas tasas de penetración en la célula, tras la inyección intramuscular o en las mucosas.

En principio existen dos alternativas para hacer llegar este ARNm a la célula diana, una usando vectores virales y otra prescindiendo de los mismos para ganar en seguridad, reducción de costes y escalabilidad en su producción. Nos vamos a centrar en estos últimos que pueden administrar ese ARNm de tres formas, a saber, desnuda, encapsulada o asociada a adyuvantes. Veamos un poco en detalle los tres.

1.- ARNm desnudo: Numerosos estudios en modelos animales han confirmado que el ARNm desnudo puede transfectar células e inducir respuestas inmunitarias de anticuerpos y células T contra antígenos específicos. Sin embargo, a pesar de algunos resultados iniciales alentadores, las vacunas de ARNm desnudo siguen estando limitadas por la corta vida media del ARNm en el espacio extracelular al ser degradado de forma ubicua por ARNasas. Además, las vacunas de ARN inducen expresión transitoria de proteínas, lo que limita el tiempo de eficacia del tratamiento. Hoy en día para aumentar su eficiencia se usan diversas estrategias como:

- **Gene-gun:** Para esta alternativa, nanopartículas de oro se recubren con el ARNm, que se inyectan intramuscularmente gracias a una pistola que usa helio presurizado. Este golpe brusco a los tejidos produce significativa necrosis en el lugar de inyección favoreciendo la presencia de DAMPs y la inmunogenicidad de la vacuna.
- **Condensación con protamina:** consiste en condensar el ARNm con una proteína catiónica pequeña y rica en arginina (protamina). Esta protamina no solo estabiliza al ARNm, sino que actúa como alarma a través de su reconocimiento por TLR7 y TLR8.

La naturaleza monocatenaria del ARNm permite que el ARNm se pliegue en complejos secundarios y terciarios diferentes del ADN de doble hebra. Su longitud de unos cientos a varios miles de nucleótidos distingue el ARNm de otros ARN monocatenarios como ARN antisentido o aptámeros. Y estas variables se van a asociar a la forma de entrada en la célula. La captación de ARNm desnudo es un fenómeno generalizado.

En cultivos primarios y líneas celulares de diversos tipos. La mayor parte del ARNm entra en las células a través de caveolas y balsas lipídicas, muy probablemente mediadas por receptor. En menor grado, la macropinocitosis también parece estar involucrada en la captación de ARNm de células en cultivo y por células dendríticas tras inyección intraganglionar. Paradójicamente, la captación y expresión de ARNm in vivo es bastante más eficiente que la captación espontánea por células in vitro y comparable incluso con células transfectadas in vitro. En parte, la presión hidrodinámica podría contribuir a transfección de células diana en caso de inyecciones por vía local.

2.- Uso de adyuvantes: Además de la inmunogenicidad que ocasionan los dos métodos anteriores, esta se puede incrementar con otros PAMPs y DAMPs para potenciar la capacidad de activación de las células dendríticas. Entre los adyuvantes más usados en estos casos tenemos poly I:C y secuencias CpG. De forma más sofisticada se está trabajando también en inyectar cócteles de ARNm que no solo tuvieran los antígenos de interés sino secuencias que codifican para moléculas coestimuladoras de la célula dendrítica y que aumenten su expresión como CD40L, CD70, OX40L, GITR, o CD83.

3.- Encapsulación del ARNm: para aumentar su estabilidad y facilitar la penetración del ARNm en la célula se pueden usar liposomas catiónicos. Las formulaciones de nanopartículas lipídicas (LNP)



son actualmente la modalidad más prometedora pues sirven para múltiples propósitos. Además de la estabilidad del ARNm gracias a la protección contra la degradación por nucleasas, también facilitan la especificidad del órgano, la captación celular eficiente y proporcionan propiedades de escape endosomal (que lo degradaría) y que mejora dramáticamente la aparición exitosa de la carga de ARNm al citoplasma de la célula.

Una de las barreras clave que afecta la eficacia de la transfección general es la degradación endosomal de los LNP de ARNm. Por ello se está haciendo un gran esfuerzo en investigación para modificar y optimizar la transición de la carga de ARNm del endosoma al citosol. Al parecer, el mecanismo que está detrás de la liberación endosómica de ARNm dependería de la mezcla de los lípidos catiónicos de los LNP y los fosfolípidos aniónicos de la membrana endosómica. La formación de pares de iones entre estos lípidos desencadenaría una fusión de la membrana y la desestabilización de la membrana, lo que a su vez mejora el escape de moléculas de ARNm de los endosomas.

Además, es importante tener en cuenta que la vacuna genera productos codificados por ARNm, por lo que son degradados por proteasomas y se presentan en el MHC de clase I a las células T citotóxicas CD8+ y no alcanzan el MHC de clase II, que sería necesario para inducir respuestas de linfocitos helper T CD4+. La adición de una señal de dirección lisosómica a la secuencia que codifica el antígeno puede resultar en una respuesta productiva de células T helper.

Otro de los aspectos a tener en cuenta es el tipo de célula que va a captar el ácido nucleico para inducir una respuesta inmune. Parece obvio que los miocitos del músculo no serían las mejores células para expresar esos ácidos nucleicos y sería recomendable que lo hicieran las células presentadoras de antígenos, especialmente las células dendríticas. Al parecer el daño tisular asociado a la inyección de la vacuna sería el detonante para la aparición de las alarminas o DAMPs requeridos no solo para captar el ácido nucleico sino para que la célula dendrítica empezara a expresar todo el conjunto de moléculas de coestimulación asociadas a la presentación de antígenos.

Efectos secundarios y estabilidad y limitaciones de las vacunas de ARNm

Los principales desafíos de las vacunas de ARNm en aplicaciones clínicas incluyen su administración in vivo segura y eficiente y su distribución mundial.

La mayor parte de la investigación y ensayo clínico sobre el uso de ARNm para provocar una respuesta inmunitaria hasta ahora se ha centrado en cáncer, para atacar a las proteínas producidas específicamente por los tumores. Sabemos que el uso de ARNm tumoral activa muy eficientemente a las células T citotóxicas y que éstas son las más útiles para destruir tumores. En el caso de los virus, sin duda estos linfocitos T serán también importantes para destruir las células propias infectadas por el SARS-CoV-2, pero para combatirlo de forma más eficaz, será necesario activar las células B y que produzcan anticuerpos neutralizantes. En estos momentos hay poca experiencia en este aspecto y comprender si estas vacunas realmente podrán montar una respuesta inmunitaria suficientemente protectora en el ser humano será de vital importancia.

Así mismo, otras cuestiones pendientes del desarrollo las iremos vislumbrando a medida que se produzcan las vacunaciones masivas que se están organizando en el mundo entero, como son: determinar qué cantidades de ARNm se necesitarán para lograr la inmunidad; si las proteínas que se han elegido para la vacuna son las adecuadas para prevenir una infección por coronavirus; cuánto tiempo durará cada tipo de inmunidad; si causa efectos secundarios; o si, en el peor de los casos, se agrava la enfermedad.

Como la mayoría de las moléculas de ARNm son susceptibles de ser degradadas por las nucleasas y



exhiben una escasa captación celular e inmunogenicidad, como hemos visto, estas requieren amplias modificaciones químicas para mejorar la estabilidad y biodisponibilidad del fármaco. Por ejemplo, las modificaciones de la ribosa como las metilaciones (2'-O-metil) pueden mejorar significativamente la resistencia a las nucleasas y reducir las respuestas inmunitarias innatas. Pero estas modificaciones pueden estar asociadas a efectos secundarios potenciales también. Por ejemplo, estas metilaciones podrían estar asociadas a riesgos de trombocitopenia en algunos sujetos. También pueden causar otras toxicidades no deseadas como la inhibición de ACE2, o por otro lado podrían comportarse como proinflamatorios y aumentar la mortalidad en COVID-19.

Y para terminar, el otro punto determinante es la poca estabilidad de las vacunas de ARNm que obliga a tenerlas que almacenar hasta su uso a muy bajas temperaturas, en concreto -70°C para la de Pfizer y -20°C para la de Moderna. Sin ninguna duda este aspecto logístico va a dificultar su uso masivo de forma global pues no todos los países son capaces de garantizar estas condiciones tan exigentes.

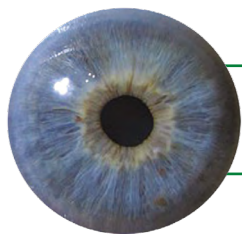
En definitiva, tenemos una forma completamente diferente de abordar la vacunación que convierte a nuestras propias en factorías que generan las moléculas inmunogénicas del virus. Un sistema que se basa en el uso del ARNm mejorado para ganar estabilidad y penetración en la célula, que se expresa de forma transitoria en las mismas y sin capacidad de integrarse en el genoma, por lo que las hace seguras y eficaces. Un sistema revolucionario y seguro al que solo le queda despejar ciertas incógnitas sobre su eficacia como el tipo de inmunidad que podrá generar y de la duración de la misma.

NOTAS Y REFERENCIAS

- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>
- Rubin EJ, Longo DL. SARS-CoV-2 Vaccination — An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. *N Engl J Med*. 2020;1–3.
- Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*. 2008;16(11):1833–40.
- Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol*. 2019;10(MAR):1–13.
- Yang J, Arya S, Lung P, Lin Q, Huang J, Li Q. Hybrid nanovaccine for the co-delivery of the mRNA antigen and adjuvant. *Nanoscale* [Internet]. 2019;11(45):21782–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/c9nr05475h>
- Restifo NP, Ying H, Hwang L, Leitner WW. The promise of nucleic acid vaccines. *Gene Ther*. 2000;7(2):89–92.
- Yi C, Yi Y, Li J. mRNA Vaccines: Possible Tools to Combat SARS-CoV-2. *Viol Sin*. 2020;35(3):259–62.
- Schlake T, Thess A, Fotin-mleczek M, Kallen K. Developing mRNA-vaccine technologies. 2012;(November):1319–30.
- Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*. 2019;28.
- McNamara MA, Nair SK, Holl EK. RNA-Based Vaccines in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2015;2015.
- Le TK, Paris C, Khan KS, Robson F, Ng W-L, Rocchi P. Nucleic acid-based technologies targeting coronaviruses. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2020;1–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.11.010>
- Liu MA. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines*. 2019;7(2).
- Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* [Internet]. 2020;586(7830):567–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2018;17(4):261–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *npj Vaccines* [Internet]. 2020;5(1):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-020-0159-8>
- Zeng C, Zhang C, Walker PG, Dong Y. Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines. 2020;
- Tang DC, Devit M, Johnston SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature* [Internet]. 1992 [cited 2020 Dec 14];356(6365):152–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1545867/>
- Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, Rhodes GH, Felgner PL, Dwarki VJ, et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* (80-) [Internet]. 1993 [cited 2020 Dec 14];259(5102):1745–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8456302/>

“La [versión original](#) de este artículo fue publicada en el blog del autor, [Inmunoensayos](#)”.





Visión del autor

The Journal of Experimental Medicine (2020), 217 (3): e20190449.

The transcription factor NFAT5 limits infection-induced type I interferon responses

Hector Huerga Encabo¹; Laia Traveset¹; Jordi Argilaguet²; Ana Angulo³; Estanislao Nistal-Villán⁴; Rahul Jaiswal⁵; Carlos R Escalante⁵; Christos Gekas⁶; Andreas Meyerhans^{2,7}; Jose Aramburu¹; Cristina López-Rodríguez¹.

¹Immunology Unit, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

²Infection Biology Laboratory, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain;

³Immunology Unit, Department of Biomedical Sciences, Medical School, University of Barcelona, Barcelona, Spain;

⁴Microbiology Section, Departamento de Ciencias, Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad CEU San Pablo, CEU Universities, Madrid, Spain;

⁵Department of Physiology and Biophysics, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA;

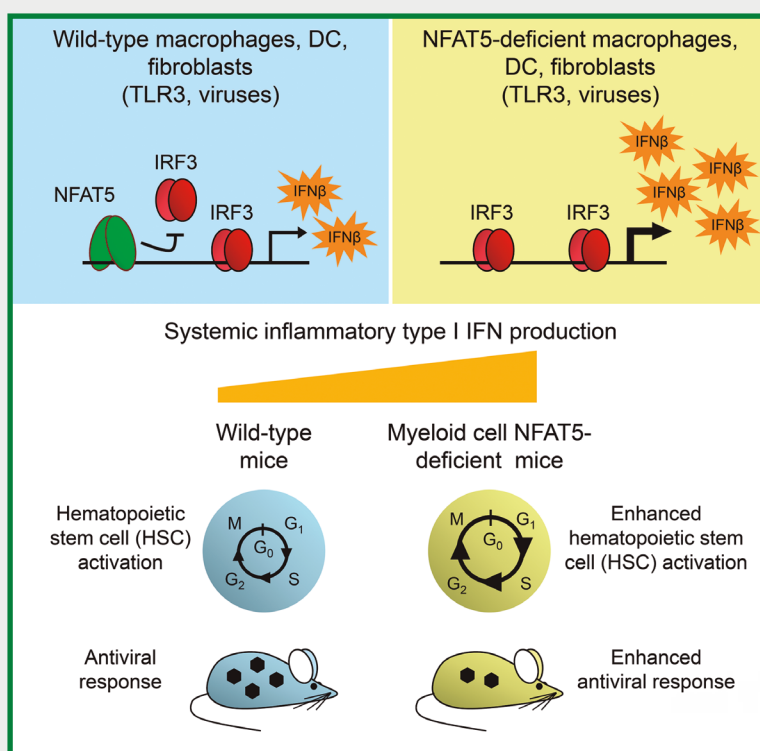
⁶Program in Cancer Research, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain;

⁷Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, Spain.

doi: 10.1084/jem.20190449

El **interferón de tipo I** (IFN-I) es una citoquina que proporciona una eficaz **inmunidad antiviral**. Sin embargo, también puede exacerbar respuestas inflamatorias dañinas como las responsables de las **enfermedades autoinmunes**, e incluso provocar el fallo de las **células madre hematopoyéticas** (HSC). Debido a este conjunto de características, algunas beneficiosas y otras potencialmente patológicas, la producción del IFN-I en el organismo debe estar controlada con mucha precisión.

Se han caracterizado múltiples mecanismos de señalización que limitan la inducción y la función de IFN-I, pero no se conocen bien los represores transcripcionales que podrían controlar directamente las regiones reguladoras de los genes de IFN-I. Nuestro trabajo ha identificado que el factor de transcripción **NFAT5**, un inductor de respuestas inflamatorias en macrófagos, también actúa como un **represor** de la transcripción de IFN-I. El enhancer del gen IFNB1, un elemento de DNA regulador central de la transcripción del IFN β , contiene un sitio de unión para NFAT5 que compete con la unión de IRF3, el



factor de transcripción clave para la expresión del IFN β y, de este modo, actúa equilibrando los niveles de IFN β . Esta disposición genómica se ha mantenido durante la **evolución** de los mamíferos, pero no se sospechaba la existencia de este elemento regulador negativo insertado en esta región. La expresión de los genes regulados por IFN-I (ISG) se encuentra amplificada en fibroblastos, macrófagos y diferentes tipos de células dendríticas deficientes en NFAT5 en la respuesta a una infección viral o a la estimulación directa de TLR3. In vivo, los **modelos de ratón** que carecen de NFAT5 responden a la inflamación sistémica inducida por TLR3 con un aumento de la activación mediada por IFN-I de sus HSC. Estos ratones también responden a la infección viral aguda con una mayor estimulación de la vía del IFN-I y un mejor control de la carga viral.

En conjunto, estos hallazgos nos revelan cómo las respuestas de IFN-I son controladas mediante un mecanismo, evolutivamente conservado, que se basa en el equilibrio entre reguladores transcripcionales que se oponen simultáneamente.

>>>>

Por JOSE ARAMBURU Y CRISTINA LÓPEZ-RODRÍGUEZ.

Immunology Unit, Department of Experimental and Health Sciences,
Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

Midkine rewires the melanoma microenvironment toward a tolerogenic and immune-resistant state

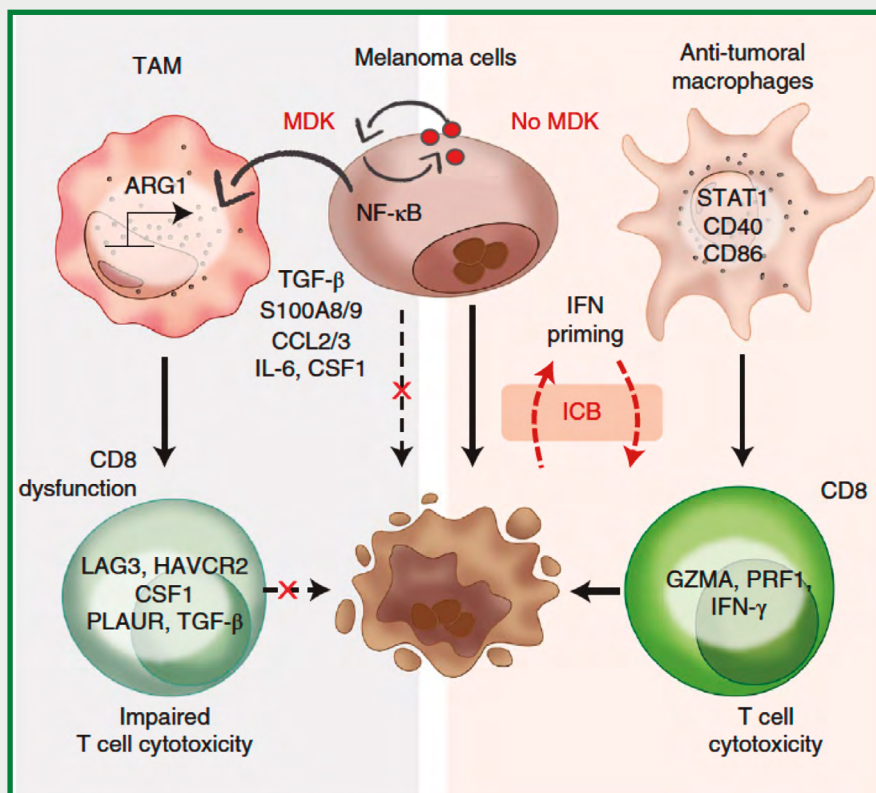
Daniela Cerezo-Wallis¹, Marta Contreras-Alcalde¹, Kevin Troulé², Xavier Catena¹, Cynthia Mucientes¹, Tonantzin G. Calvo¹, Estela Cañón¹, Cristina Tejedo¹, Paula C. Pennacchi¹, Sabrina Hogan³, Peter Kölblinger³, Héctor Tejero², Andrew X. Chen⁴, Nuria Ibarz⁵, Osvaldo Graña-Castro², Lola Martínez⁵, Javier Muñoz⁶, Pablo Ortiz-Romero⁷, José L. Rodríguez-Peralto^{8,9}, Gonzalo Gómez-López², Fátima Al-Shahrour², Raúl Rabadán⁴, Mitchell P. Levesque³, David Olmeda¹ and María S. Soengas¹.

¹Melanoma Laboratory, Molecular Oncology Programme, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain. ²Bioinformatics Unit, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain. ³Department of Dermatology, University of Zurich Hospital, Zurich, Switzerland. ⁴Program for Mathematical Genomics, Department of Systems Biology, Department of Biomedical Informatics, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA. ⁵Proteomics Unit, Biotechnology Programme, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO) and ProteoRed-ISCIII, Madrid, Madrid, Spain. ⁶Flow Cytometry Unit, Biotechnology Programme, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Madrid, Spain. ⁷Dermatology Service, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense Madrid Medical School, Madrid, Spain. ⁸Instituto de Investigación i+12, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense Madrid Medical School, Madrid, Spain. ⁹Pathology Service, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense Madrid Medical School, Madrid, Spain.

doi: 10.1038/s41591-020-1073-3

El melanoma cutáneo, el tipo de cáncer de piel más letal, se caracteriza por tener múltiples mecanismos de evasión inmunitaria, lo que le otorga un gran potencial metastásico. A pesar de que la inmunoterapia ha extendido considerablemente la esperanza de vida de los pacientes con melanoma, aproximadamente 60% de los pacientes son resistentes. Esta resistencia está generalmente asociada a tipos de tumor “fríos” que carecen de infiltrado inmune. Sin embargo, un grupo importante de pacientes con tumores “calientes” y gran infiltrado inmune,

también resultan resistentes a la inmunoterapia, y las razones son desconocidas. Hace unos años identificamos una proteína secretada llamada MIDKINE (MDK), que es clave para la metástasis del melanoma. En este estudio, hemos caracterizado nuevas funciones de MDK en la modulación del sistema inmune en cáncer. Hemos observado una fuerte asociación entre la expresión de MDK y un mayor infiltrado de células mieloides supresoras, particularmente de macrófagos. En ensayos funcionales, encontramos que MDK actúa sobre las células del melanoma, induciendo la activación de NF- κ B, y la consecuente secreción de proteínas inflamatorias y supresoras que atraen y alteran a los macrófagos. Estos macrófagos, por su parte, bloquean la función de las células T citotóxicas, lo que promueve la evasión inmunitaria del melanoma. En modelos de ratón, encontramos que la expresión de MDK induce resistencia a los anticuerpos anti-PD1/PDL1, mientras que su inhibición restaura la sensibilidad a dichos tratamientos. Asimismo, identificamos un conjunto de genes asociados a MDK que predicen la resistencia a la inmunoterapia en varias cohortes de pacientes. Por lo tanto, nuestros datos tienen importantes implicaciones, primero porque contribuyen al entendimiento de cómo los melanomas pueden reconfigurar el sistema inmunológico y, segundo porque ofrecen la posibilidad de usar MDK como diana terapéutica para mejorar la eficacia de la inmunoterapia. Además, también encontramos propiedades inmunomoduladoras de MDK en datos de pacientes con gliomas o carcinomas de pulmón y riñón, lo que amplía las futuras aplicaciones de esta proteína en el campo de la oncología.



Por DANIELA CEREZO-WALLIS.

Grupo de Melanoma, Departamento de Oncología Molecular, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.



Co-option of Neutrophil Fates by Tissue Environments

Ballesteros I, Rubio-Ponce A, Genua M, Lusito E, Kwok I, Fernández-Calvo G, Khoiratty TE, van Grinsven E, González-Hernández S, Nicolás-Ávila JÁ, Vicanolo T, Maccataio A, Benguría A, Li JL, Adrover JM, Aroca-Crevillen A, Quintana JA, Martín-Salamanca S, Mayo F, Ascher S, Barbiera G, Soehnlein O, Gunzer M, Ginhoux F, Sánchez-Cabo F, Nistal-Villán E, Schulz C, Dopazo A, Reinhardt C, Udalova IA, Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A.

Area of Cell & Developmental Biology, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid 28029, Spain. Electronic address: iballesteros@cnic.es. Area of Cell & Developmental Biology, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid 28029, Spain; Institute for Cardiovascular Prevention (IPEK), Ludwig-Maximilians-Universitat, Munich 80802, Germany. Electronic address: ahidalgo@cnic.es.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.003>

Identification of neutrophil heterogeneity in healthy tissues.

Neutrophils, the most abundant myeloid cells in mammals, are classically portrayed as cells of little biological complexity. The paper by Ballesteros and Rubio-Ponce et al. challenge this classical view of neutrophil biology and describes how neutrophils adapt to different tissue environments, allowing them to acquire specific programs that support the physiological demands of tissues.

In this study, we created a fate-mapping model to measure neutrophil lifespans and we identified short and variable lifespans of neutrophils in tissues. These absolute lifetimes were longer than expected and for some tissues exceeded 24h. In addition, we used state of the art transcriptome and proteome analyses at the single cell level, as well as studies of the cells' chromatin accessibility to characterize neutrophil states in tissues during homeostasis, and to predict tissue-specific functions. Neutrophil multi-omics analysis, together with functional experiments, identified non-canonical functions such as vessel formation or neuronal maintenance that were associated with neutrophils of the lung and intestine. In contrast, immune defense and hematopoiesis maintenance were predominant functions associated with neutrophils from hematopoietic tissues. Moreover, we show that tissue-derived signals "locally" drive rapid neutrophil adaptation to their microenvironment and that the acquisition of a tissue specific signature was not affected by the microbiota.

Finally, we found that neutrophils in the lung reside in specific areas enriched in the chemokine CXCL12 and that CXCR4-deficiency in neutrophil, the canonical receptor for CXCL12, impaired their correct specification in the lung. These results suggest the existence of instructing regions, or niches, where neutrophils receive the signals needed for re-programming in other tissues. This study extends to neutrophils the concept of myeloid plasticity, which has so far only been established for macrophages, and uncovers a biological property of neutrophils with potential implications in tissue physiology and disease.



Neutrophils, the most abundant myeloid cells in mammals, can assume distinct "disguises" as they enter different tissues, allowing them to work in multiple professions depending on the organ.



Por Iván BALLESTEROS.

Area of Cell & Developmental Biology, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid 28029, Spain.



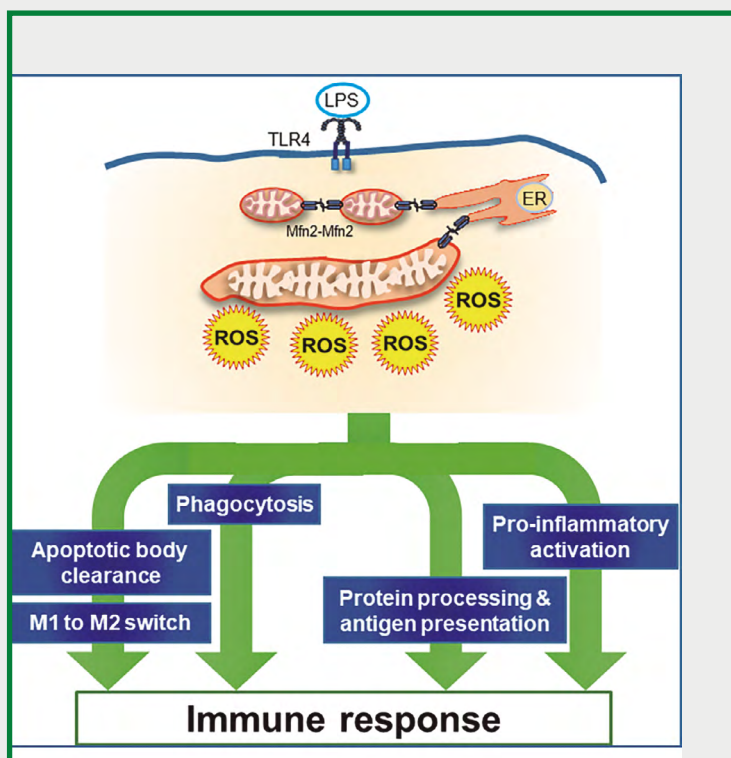
La mitofusina 2 en macrófagos vincula la producción de ROS mitocondrial, la liberación de citocinas, la fagocitosis, la autofagia y la actividad bactericida

Juan Tur¹; Selma Pereira-Lopes¹; Tania Vico¹; Eros A. Marín¹; Juan P. Muñoz^{2,3,4}; Maribel Hernández-Alvarez^{2,3,4}; Pere-Joan Cardona⁵; Antonio Zorzano^{2,3,4}; Jorge Lloberas¹; Antonio Celada¹

¹Grupo Biología del macrófago, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, España; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), 08036 Barcelona, España; ³Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), 08028 Barcelona, España; ⁴Departamento de Bioquímica i Biomedicina Molecular, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, España; ⁵Unitat de tuberculosi experimental, Institut Germans Trias i Pujol, Badalona, España

doi: 10.1016/j.celrep.2020.108079

La mitofusina 2 (Mfn2) juega un crítico papel en la fusión mitocondrial y en la estrecha interacción de las mitocondrias con el retículo endoplasmático. Dado que los macrófagos juegan un papel destacado en la inflamación, estudiamos la contribución de la Mfn2 en la actividad de estas células. Los estímulos proinflamatorios, como el lipopolisacárido (LPS), inducen la expresión de Mfn2. El uso de los modelos de ratón de knockout condicional mieloide (KO) para la Mfn2 y la Mfn1 revela que se requiere Mfn2 pero no Mfn1 para la adaptación de la respiración mitocondrial a condiciones de estrés y para la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), tras la activación proinflamatoria. La carencia de ROS afecta específicamente a la producción de citocinas proinflamatorias y óxido nítrico. Además, la falta de Mfn2, pero no de Mfn1, se asocia con una alteración de la autofagia, la apoptosis, la fagocitosis y el procesamiento de antígenos. Los ratones Mfn2^{floxex}; CreLysM no están protegidos frente a *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis* o el shock séptico inducido por LPS. Estos resultados revelan en los macrófagos una implicación inesperada de la Mfn2 en la producción de ROS y en la respuesta inmunitaria.



>>>>

POR ANTONIO CELADA¹, JORGE LLOBERAS¹, JOSÉ ANTONIO ENRÍQUEZ² Y ANTONIO ZORZANO^{2,3,4}.

¹Grupo Biología del macrófago, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, España.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), 08036 Barcelona, España

³Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), 08028 Barcelona, España

⁴Departamento de Bioquímica i Biomedicina Molecular, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, España



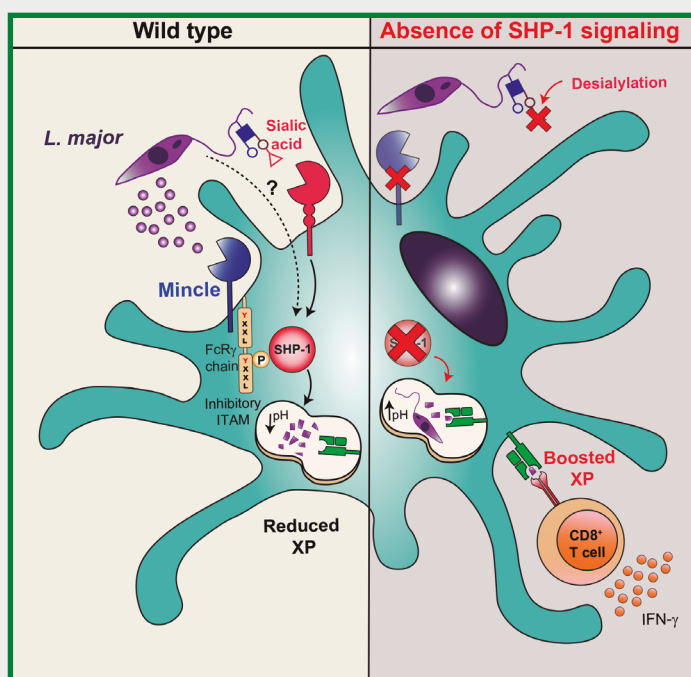
SHP-1 Regulates Antigen Cross-Presentation and Is Exploited by *Leishmania* to Evade Immunity

Sofía C Khouili¹; Emma C. L. Cook²; Elena Hernández-García²; María Martínez-López³; Ruth Conde-Garrosa¹; Salvador Iborra⁴

¹Immunobiology lab. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). Madrid 28029, España; ²Department of Immunology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid; 12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, España; ³Champalimaud Research, Champalimaud Centre for the Unknown, Av. Brasília, 1400-038 Lisboa, Portugal; ⁴Department of Immunology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, Spain. Electronic address: siborra@ucm.es

doi: 10.1016/j.celrep.2020.108468.

El patógeno intracelular *Leishmania* ha desarrollado estrategias para evadir la detección por el sistema inmune. En un estudio anterior, nuestro grupo describió que *Leishmania* secreta una molécula que se une específicamente al receptor lectina de tipo C denominado Mincle (Clec4e), expresado por diversas células mieloides. Esta unión transmite una señal inhibitoria a través del eje SHP-1-FcRy, que resulta en el bloqueo de la activación y migración de las células dendríticas, causando una deficiente respuesta inmunológica adaptativa frente al parásito. En este estudio hemos investigado si los parásitos de *Leishmania* inhiben la cross-presentación a linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (CTL) en células dendríticas a través del eje Mincle-SHP-1-FcRy. Hemos encontrado una mayor cross-presentación a CTLs en ratones infectados con *Leishmania* deficientes en Mincle o con una pérdida selectiva de SHP-1 en células CD11c⁺. Estos últimos también muestran una mejor presentación cruzada de antígenos virales asociados a células. La activación de CTL *in vitro* revela un aumento de la expresión del complejo péptido-MHC de clase I por células CD11c⁺ deficientes en Mincle o SHP-1. La eliminación de ácido siálico tras el tratamiento con neuraminidasa también potencia la presentación cruzada, lo que sugiere que *Leishmania* actúa también sobre receptores de unión al ácido siálico asociados a SHP-1. A nivel molecular, la mejora en el procesamiento de antígenos observada en ausencia de SHP-1 se correlaciona con una reducción en la acidificación endosomal. Por último, en este trabajo demostramos que la inhibición farmacológica de SHP-1 mejora la vacunación basada en células CD11c⁺ contra *Leishmania*. Por tanto, la alteración de la presentación cruzada mediada por SHP-1 puede ser aprovechada por patógenos para evadir los CTL, y la inhibición de SHP-1 mejora las respuestas de los CTL durante la vacunación.



>>>>

Por Sofía C Khouili.

Immunobiology lab. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). Madrid 28029, España.



T 2020

de Autoinmunidad

ODETTE VIÑAS¹, LUZ YADIRA BRAVO GALLEGOS¹, ALBERT PÉREZ-ISIDRO¹, ESTÍBALIZ RUIZ-ORTIZ¹,
MARÍA ROSA JULIÁ², ANTONIO LÓPEZ²¹Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona²Servicio de Inmunología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca

Hepatopatías autoinmunitarias

Introducción

Las enfermedades hepáticas autoinmunes (Enf HA) comprenden tres entidades: la hepatitis autoinmunitaria (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), se caracterizan por una destrucción progresiva del parénquima hepático y/o los conductos biliares hepáticos y por el desarrollo de fibrosis crónica. En algunos casos comparten alteraciones clínicas, analíticas e inmunológicas que dan lugar a los síndromes de solapamiento^[1]. Las Enf

HA que no se tratan pueden ser potencialmente mortales, y los pacientes requerir un trasplante de hígado para sobrevivir. Por ello, un diagnóstico temprano de estas enfermedades es primordial para el inicio de una terapia adecuada^[2]. En este diagnóstico, además del análisis de biopsias hepáticas y marcadores séricos que indican daño hepático, la detección de autoanticuerpos (auAc) es una herramienta indispensable, y a pesar de que algunos de estos auAc no son específicos de enfermedad, su presencia forma parte del sistema de puntuación diagnóstica [Tabla 1]^[3-6].

Tabla 1. Autoanticuerpos en enfermedades hepáticas

Anticuerpo		Antígeno diana	Enfermedad Hepática asociada	Valor pronóstico
Ac anti-nuclear	ANA	cromatina, histonas, centrómero, DNA	HAI	no
		Centrómero, gp210, sp100	CBP	solo gp210
Ac anti-mitocondriales	AMA-M2	E2 de los complejos PDC, BCOADC, OGDC	CBP	no
Ac anti-LKM	LKM-1	P4502D6/CYP2D6	HAI2, HVC	si, en HAI
	LKM-2	CYP2C9	DILI inducido por ácido tielnico	
	LKM-3	UGTs	HAI2, HVC, HVD	
Ac anti-LC	LC1		HAI2, HVC	no claro
Ac anti-músculo liso/F-Actina	ASMA/Act	Actina, tubulina, filamentos intermedios	HAI1	no claro
Ac anti-SLA/LP	SLA/LP	SepSecS	HAI1	no claro
Ac anti-citoplasma de neutrófilo	ANCA	no claro, tubulina-cadena beta???	CEP, HAI, HVB, HVC	

Abreviaturas: CBP: colangitis biliar primaria, CEP: colangitis esclerosante primaria, CYP: citocromo P450, DILI: daño hepático inducido por drogas (drug-induced liver injury), HAI: hepatitis autoinmunitaria, HAI 1 o 2: hepatitis autoinmunitaria tipo 1 o 2, HVB: hepatitis virus B, HVC: hepatitis virus C, HVD: hepatitis virus D, LC1: liver-cytosol type 1, LKM: liver-kidney microsomas, ASMA: músculo liso del inglés *smooth muscle*, PDC: complejo piruvato deshidrogenasa, SepSecS: o-fosforil-tRNA-selenocistein-tRNA-sintetasa; SLA/LP: antígeno soluble hepático (del inglés *soluble liver antigen/liver-pancreas antigen*), UGT: uridin-glicuronosil-transferasa

Material y Métodos

En el estudio se han incluido 17 pacientes controlados en los Servicios de Hepatología y Gastroenterología del Hospital Clínic de Barcelona y del Hospital Universitari Son Espases, respectivamente. Los diagnósticos de los pacientes fueron los siguientes: CBP (n=6), HAI (n=4), solapamiento CBP/HAI (n=1), pre-CBP (n=3), CEP (n=1), hepatopatía crónica (n=1) y colestasis disociada con hepatomegalia (n=1) [Fig 1]. Diferentes auAc relacionados con Enf HA han sido analizados por los laboratorios participantes (n=40) según su criterio y/o algoritmo de trabajo (AdT). Los diferentes AdT también han sido comparados.

Todos los laboratorios han realizado estudio, por inmunofluorescencia indirecta (IFI), de auAc anti-tisulares sobre Triple Tejido de Rata (TTR) y de auAc anti-celulares (anti-nucleares (ANAs) y citoplasmáticos) sobre células HEp-2/2000. Según los auAc detectados en estos estudios y su AdT, los diferentes laboratorios han decidido realizar estudios complementarios mediante otras técnicas de cribado por IFI (por ej. ANCA) o utilizando técnicas antígeno-específicas (TAS) como son

ELISA, DotBlot, CIA y FEIA, entre otras. Las diluciones de cribado, el isotipo de anti-Ig y el tipo de lectura utilizado en el estudio de auAc mediante técnicas de IFI están recogidos en la Tabla 2.

Resultados

Análisis Algoritmos de Trabajo:

En relación a los AdT, estos se orientan mayoritariamente, en los petitorios o según la sospecha clínica, hacia un cribado básico (IFI sobre TTR y células HEp-2) o uno ampliado que incluye la determinación de auAc anti-SLA (en general por DotBlot). Según los resultados obtenidos en el estudio por IFI se realizan las TAS correspondientes. El 22.5% de laboratorios no amplía TAS cuando la IFI es negativa, con lo cual no realizan la determinación de auAc anti-SLA perdiendo sensibilidad para el diagnóstico de HAI. Los ANCA se incluyen en el cribado básico o ampliado sólo en el 42.5% de laboratorios, en algunos casos únicamente si hay sospecha de CEP. Las inmunoglobulinas séricas, los auAc anti-transglutaminasa y la tipificación HLA solo se incluyen por una mino-

PAC	auAc anti-celulares		auAc anti-tisulares (Triple Tejido de Rata)						ANCA	Técnicas antígeno-específicas										Diagnóstico
	Nucleares	Citoplasmáticos	ANA	AMA	LKM	LC	ASMA	CPG		M2	LKM-1	LC-1	SLA	PML	gp210	sp100	Actina	Ro52		
1	AC-3	AC-0	CENT															ES limitada / Hepatopatía Crónica		
2	AC-4/5	AC-0																Colestasis disociada / Hepatomegalia		
3	AC-3	AC-0	MEMB															ES sine esclerodermia / pre-CBP		
4	AC-1	AC-0	HOMO						X-ANCA									HAI 1		
5	AC-0	AC-0																HAI		
6	AC-0	AC-0																CBP		
7	AC-3	AC-21	CENT															HAI 1		
8	AC-0	AC-21							X-ANCA									CBP + HAI 1		
9	AC-6	AC-0																pre-CBP		
10	AC-0	AC-21																HAI 2		
11	AC-0	AC-21																CBP		
12	AC-0	AC-21																CBP		
13	AC-6	AC-21																CBP		
14	AC-0	AC-0							X-ANCA									CEP		
15	AC-6	AC-21																CBP		
16	AC-11/12	AC-21	MEMB															CBP		
17	AC-12	AC-0	MEMB															pre-CBP		

Figura 1. Resumen de resultados obtenidos para cada uno de los 17 pacientes estudiados. (Figura de elaboración propia)

Resultados positivos se marcan en rojo y negativos en azul. En color oscuro, se muestran aquellos resultados que han alcanzado consenso (>75% de resultados coincidentes) y, en caso de que no se haya llegado a consenso, aquel resultado con mayor concordancia entre laboratorios (color más claro). Los patrones de los Ac anti-celulares se informan siguiendo la nomenclatura del "International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP)". Los diagnósticos también están agrupados por códigos de colores.

Abreviaturas: PAC: paciente, TAS: técnicas antígeno-específicas, ANA: auAc anti-Nucleares, AMA: auAc anti-mitocondriales, LKM: auAc liver-kidney microsomas, LC: auAc anti-Liver citosol, ASMA: auAc anti-músculo liso, CPG: auAc anti-célula parietal gástrica, ANCA: auAc anti-citoplasma de Neutrófilo, x-ANCA: ANCA con patrón atípico, SLA: auAc anti-antígeno soluble hepático, PML: del inglés *promyelocytic leukaemia protein*, ES: esclerosis sistémica, CBP: colangitis biliar primaria, HAI: hepatitis autoinmunitaria, CEP: colangitis esclerosante primaria.

Tabla 2. Diluciones de cribado e isotipo de anti-Ig utilizado por los diferentes laboratorios participantes

Técnicas de IFI	Dilución					Lectura		Conjugado	
	1/10	1/20	1/40	1/80	>1/80	DM	AU	IgG	POLI
HEp-2	0/40 - 0%	0/40 - 0%	2/40 - 5%	14/40 - 35%	24/40 - 60%	23/40 - 57.5%	17/40 - 42.5%	38/40 - 95%	2/40 - 5%
TTR	0/40 - 0%	1/40 - 2.5%	21/40 - 52.5%	14/40 - 35%	4/40 - 10%	30/40 - 75%	10/40 - 25%	32/40 - 80%	8/40 - 20%
ANCA	6/36 - 16.67%	25/36 - 69.44%	3/36 - 8.33%	1/36 - 2.78%	1/36 - 2.78%	27/36 - 75%	9/36 - 25%	35/36 - 97.22%	1/36 - 2.78%

ría de laboratorios. El AdT propuesto en la última guía del Grupo Español de Autoinmunidad^[7] solamente lo aplica en su totalidad 1 laboratorio (1.25%).

Técnicas y metodología empleada:

Las diluciones de cribado más utilizadas fueron 1/40 (52.5%) para los estudios de auAc anti-tisulares, >1/80 (60%) para auAc anti-celulares y 1/20 (69.4%) para el estudio de ANCAs. Más del 75% los laboratorios utilizaron una anti-IgG como anticuerpo secundario para las pruebas de auAc anti-tisulares, anti-celulares y ANCAs y realizaron la lectura de la técnica de IFI directamente al microscopio. Sólo un 20%, 5% y un 2.8% de los participantes emplearon una Ig polivalente para estos estudios, respectivamente (Tabla 2).

En relación a las TAS frente antígenos asociados a Enf HA, más del 75% de los laboratorios utilizaron la técnica del DotBlot y en algunos casos se añadieron otras TAS para confirmar los resultados obtenidos. El 10% de los laboratorios (n=4) no informó ninguno de los resultados SLA de los 17 pacientes.

A pesar de que el estudio de ANCAs se incluye en los AdT del 42.5% de los laboratorios, un 68.8% de los participantes del Taller incluyó esta determinación en los pacientes del Taller. El 92.5% (n=37) y el 27.5% (n=11) de los laboratorios determinaron los auAc anti-Ro52, por DotBlot y por otras TAS, respectivamente; sin embargo, solo un 24.3% (n=9) de los laboratorios confirmaron los resultados del DotBlot por otra TAS.

Resultados auAc relacionados con Enf HA:

En la Figura 1 se muestra un resumen de los resultados obtenidos de los diferentes auAc relacionados con Enf HA para cada uno de los 17 pacientes estudiados.

De los 7 pacientes con CBP, todos ellos (100%) presentaban Ac anti-mitocondriales (AMA) de tipo M2 que fueron detectados en 5/7 casos mediante IFI sobre TTR y en 6/7 por TAS por más de un 75% de los laboratorios. Dos de estos presentaron también positividad para el antígeno Sp100, que fue detectado por IFI sobre células HEp-2 (patrón AC-6) y mediante TAS por más de un 70% de los participantes. Solo un 14.7% de los ANAs informados sobre TTR para estos sueros correspondieron al patrón de "Puntos Nucleares Múltiples". Uno de los pacientes con CBP y otros dos con pre-CBP presentaron auAc anti-membrana nuclear (especificidad gp210). Sobre TTR, un 91.7% de los pocos laboratorios que informaron la positividad de los ANAs, fueron capaces de detectar la presencia de estos auAc mientras que, sobre células HEp-2, solamente se detectó en el 67% de los casos. Utilizando TAS, en un 95.5% se confirmó esta especificidad.

En relación a los pacientes con HAI, 4 de ellos presentaron algún auAc asociado a HAI: 1/4 SLA/ANA/x-ANCA, 1/4 ASMA (Actina (50-75%)/SLA/ANA/Ro52, 1/4 ASMA (Actina)/AMA (M2)/x-ANCA, 1/4 LC-1 (consenso sólo por TAS) y únicamente 1 paciente se caracterizaba por la presencia aislada de anti-Ro52. Los patrones x-ANCA de estos pacientes no llegaron al 75% del consenso.

En el caso del paciente con CEP, sí hubo acuerdo en el resultado positivo de ANCAs (76.9%) sin embargo no se llegó al consenso en el patrón informado (73.3% atípico vs 16.7% perinuclear).

Discusión

El estudio de auAc es clave para el diagnóstico de HAI y CBP y puede resultar de ayuda en el caso

de ciertos pacientes con CEP. No obstante, los métodos y AdT de estos auAc pueden variar entre diferentes laboratorios de autoinmunidad. Se ha de tener en cuenta que la utilización de diferentes sustratos o diluciones de inicio en las técnicas de IFI, puede generar diferencias en la detección de estos auAc. Asimismo, es de vital importancia cómo se informan los patrones de IFI, por ej. en el caso de ASMA especificidad F-Actina o de los AMA de tipo M2. En este último caso se han descrito hasta 9 patrones diferentes de AMA (M1-

M9) pero solo el tipo M2 consolidó su valor en el diagnóstico de CBP^[3]. Por otro lado, los AdT que utilizan la IFI como técnica de cribado deben tener en cuenta aquellas especificidades que no son detectadas por esta metodología (auAc anti-SLA). Finalmente, existe controversia sobre el posible valor de aquellos auAc que no son específicos de Enf HA pero a veces aparecen como únicos marcadores de éstas, como los ANCA o los auAc anti-Ro52.

REFERENCIAS

- 1 Toh BH. Diagnostic autoantibodies for autoimmune liver diseases. *Clin Transl Immunol*. 2017;6(5):e139-5.
- 2 Christen U, Hintermann E. Autoantibodies in autoimmune hepatitis: Can epitopes tell us about the etiology of the disease? *Front Immunol*. 2018;9(FEB):1-10.
- 3 Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol*. 2018;9(MAR):1-12.
- 4 Taylor SA, Assis DN, Mack CL. The Contribution of B Cells in Autoimmune Liver Diseases. *Semin Liver Dis*. 2019 Nov 21;39(04):422-31.
- 5 Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):48-63.
- 6 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-38.
- 7 Rodríguez C, López-Hoyos M. Enfermedades hepáticas y pancreáticas: hepatopatías, colangiopatías y pancreatitis autoinmunes. In: *Diagnóstico y monitorización de las enfermedades autoinmunes*. 1st ed. Elsevier; 2018.



Pénfigo paraneoplásico secundario a síndrome de Sézary: presentación de un caso

ROBERTO PARIENTE RODRÍGUEZ¹, RITA CLAUDIA GERALDINE¹, IGNACIO ITURRIETA-ZUAZO¹, PABLO FONDA PASCUAL², CARMEN MORENO³, ÁNGELA M^a CARRASCO¹

¹Departamento Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

²Departamento Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

³Departamento Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España.

Descripción del caso

Varón de 66 años que acude al servicio de urgencias por fiebre de hasta 39°C y lesiones mucocutáneas generalizadas de aparición progresiva en las últimas dos semanas. Como antecedente de importancia, un mes antes había sido diagnosticado de linfoma cutáneo de células T tipo síndrome de Sézary en estadio IVA1 (T4N2B2M0), después de un historial de 3 meses de una erupción pruriginosa generalizada. Sin otros antecedentes personales.

Exploración/ pruebas complementarias

La exploración dermatológica reveló eritrodermia y erosiones generalizadas que afectaban al tronco, extremidades, cuero cabelludo, cavidad oral y cara [Fig. 1 A y B], respetando la mucosa conjuntival y genital. El signo de Nikolsky fue positivo.

Analíticamente destacaba una anemia leve y neutrofilia (8750 células/ μ L, [1500-10.000]) así como un aumento de la PCR (414 mg/L, [0,00-5,00]). Los hemocultivos fueron positivos para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), iniciando antibiótico empírico.

Se realizó una biopsia de piel desde el borde de una erosión, junto con piel perilesional. En el examen histológico se evidenció ulceración y necrosis de queratinocitos en la epidermis; así como infiltración en forma de banda de linfocitos atípicos en la dermis superficial. La inmunofluorescencia directa (IFD) reveló depósitos de C3 con un patrón lineal a lo largo de la membrana basal [Fig. 1C]. Se confirmó el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico (*Paraneoplastic pemphigus*, PNP) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) observándose un patrón positivo de fluorescencia en los espacios intercelulares de esófago de mono y epitelio transicional de vejiga de rata [Fig. 1D], indicador de la presencia de anticuerpos antiplaca,

así mismo, el ELISA reveló la presencia de anticuerpos séricos contra BP180.

Tratamiento

El paciente fue tratado inicialmente con prednisona oral 60 mg/día e inmunoglobulina intravenosa, a dosis de 2gr/kg, como terapia adyuvante; además inició tratamiento quimioterápico para su neoplasia linfóide con CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), presentando una semana después un importante empeoramiento de las lesiones del pénfigo con nuevas ampollas en distintas zonas [Fig. 1A/1B], junto con fiebre y neutropenia severa. Se ajustó prednisona a 80 mg/día y se administró una dosis de rituximab (375 mg/ml). La evolución de las lesiones cutáneas fue satisfactoria, desapareciendo las erosiones y ampollas. Sin embargo, después del sexto ciclo de CHOP, presentó recaída del linfoma, iniciando un régimen hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona alternando con altas dosis de metotrexato y citarabina). Finalmente el paciente desarrolló una sepsis grave y falleció.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones cutáneas en el pénfigo paraneoplásico (PNP) son muy variadas y pueden ir desde una enfermedad **ampollosa** que simula el pénfigo vulgar (PV), hasta la presencia de una erupción inflamatoria **no ampollosa** que puede aparentar un eritema multiforme, liquen plano o enfermedad de injerto contra huésped. Las lesiones aisladas de la mucosa oral deben diferenciarse de la mucositis asociada a la quimioterapia, sin embargo, en pacientes con ampollas y erosiones generalizadas (como este caso), se debe considerar la posibilidad de PV y trastornos ampollosos subepidérmicos autoinmunes.

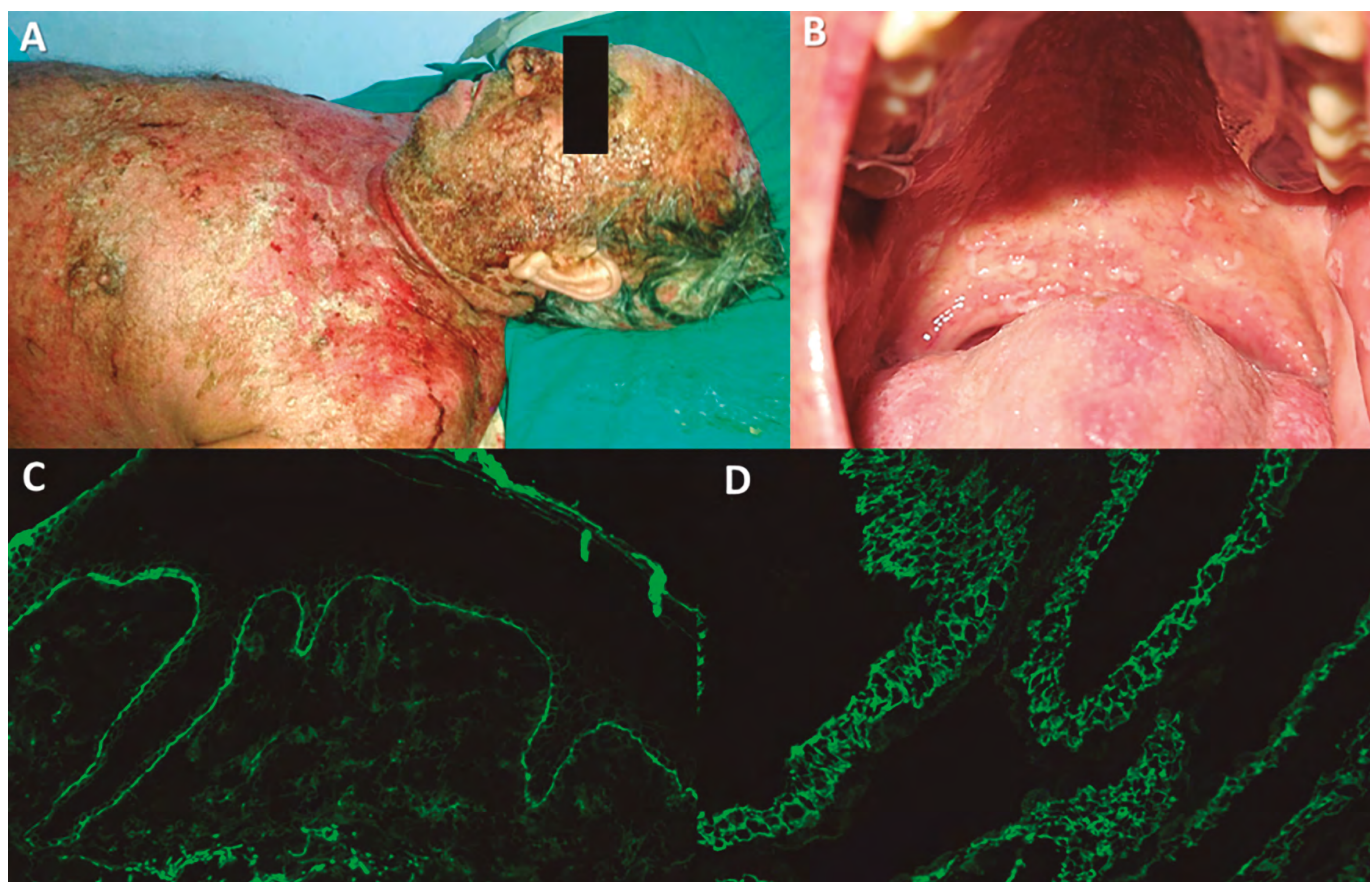


Figura 1. A) Eritrodermia y erosiones en cara, tronco y extremidades. B) Erosiones en cavidad oral. C) IFD que muestra depósitos de C3 en la membrana basal y en la superficie de la célula epidérmica. D) IFI positiva en células de epitelio urotelial murino. (Figura de elaboración propia)

Los autoanticuerpos detectados en PNP difieren de los del pénfigo vulgar y del pénfigo foliáceo en su especificidad antigénica, como se demuestra por las pruebas de inmunofluorescencia y por inmunoprecipitación. En este sentido, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre sustrato de vejiga de rata es una prueba precisa para diferenciar el PNP del PV, ya que el epitelio murino no presenta desmogleinas (principal diana autoinmune en PV), mientras que dicho tejido sí expresa gran cantidad de plaquinas^[1], diana frente a la cual se desarrollan autoanticuerpos en el contexto de PNP^[2]. Por otra parte, la IFI sobre esófago de mono y piel humana y de ratón mostraría, la unión de autoanticuerpos a los espacios intercelulares en ambas patologías^[2].

En este caso la clínica cutánea comenzó apenas un mes después del diagnóstico del síndrome de Sézary y no se encontró ninguna otra enfermedad en las biopsias de piel, de ganglios linfáticos y estudios de imagen.

Juicio clínico

Pénfigo paraneoplásico secundario a síndrome de Sézary.

Comentario final

El pénfigo paraneoplásico (PNP) se caracteriza por la producción de auto-anticuerpos dirigidos contra proteínas de la familia de las plaquinas y cadherinas implicadas en el mantenimiento de la arquitectura celular y la cohesión tisular, asociada a una neoplasia subyacente en la mayoría de los casos. Funcionalmente, las plaquinas forman una envoltura en la superficie interna de la membrana plasmática de los queratinocitos y son conectores intracelulares entre los filamentos intermedios y las desmogleínas transmembrana en los desmosomas y hemidesmosomas^[3].

Los criterios para el diagnóstico de PNP han sido propuestos por Anhalt y colaboradores y posteriormente simplificados por Poot y col. e incluyen los siguientes criterios: (i) estomatitis dolorosa y persistente, con o sin erupción polimorfa de la piel, (ii) evidencia de anticuerpos anti-plaquinas y (iii) la presencia de una neoplasia subyacente^[4]. El diagnóstico definitivo se basa en el hallazgo de anticuerpos anti-plaquinas, con IFI positiva en epitelio transicional de vejiga de rata o mediante inmunoblot e

inmunoprecipitación con una alta sensibilidad y especificidad para la confirmación de estos autoanticuerpos, entre los cuales predominan los anticuerpos frente a evoplaquina y periplaquina^[3,5].

Las vías que conducen a la producción y deposición de anticuerpos en la piel y las membranas mucosas en PNP no son muy conocidas. Los mecanismos propuestos incluyen la estimulación de la producción de anticuerpos por la disregulación inmunitaria inducida por los tumores, así como la aparición de reactividad cruzada entre anticuerpos dirigidos contra células tumorales y antígenos epiteliales^[6]. La diseminación de epítomos, también conocido como “**epitope spreading**”, es un fenómeno mediante el cual una lesión tisular conduce a la exposición de antígenos normalmente ocultos al sistema inmunológico, y podría desempeñar un papel importante^[6].

La respuesta inmunitaria mediada inicialmente por linfocitos T CD8+ en la unión dermoepidérmica es una clave patogénica en las lesiones del PNP, ya que promueve la muerte celular por apoptosis de queratinocitos, dando lugar a la exposición de nuevos autoantígenos y posibilitando una respuesta humoral posterior y progresiva, principalmente de autoanticuerpos contra plaquinas^[3,7].

Este caso cumple los criterios clínicos e inmunológicos para confirmar el diagnóstico de PNP secundario a síndrome de Sezary. La asociación de PNP con neoplasias hematológicas es conocida, especialmente con síndromes linfoproliferativos^[8,9], tumores de órgano sólido^[9] y timoma^[10], entre otros. En cuanto a la relación entre PNP y linfomas cutáneos T la evidencia es más limitada^[11, 12]; se han reportado algunos casos de PNP asociados a linfomas anaplásicos de células T^[13], encontrando solo uno

secundario a linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide, precediendo la clínica cutánea al diagnóstico del tumor^[11].

Por tanto es necesario fomentar estudio clínicos y preclínicos para esclarecer la ruptura de la tolerancia inmune en el PNP y poder establecer un consenso terapéutico para el tratamiento^[3].

Conclusión

Estamos ante un caso, no descrito previamente en la bibliografía, de pénfigo paraneoplásico secundario a síndrome de Sezary.

La aparición de erosiones orales y erupción polimórfica de la piel en pacientes con neoplasia hematológica, deben hacer sospechar la presencia de un PNP.

Para obtener un diagnóstico inequívoco en pénfigo paraneoplásico es necesario la detección precoz de anticuerpos anti-plaquinas.

Tanto la inmunidad humoral como la mediada por células se ven implicadas en el PNP y su pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad que va del 75% al 90% y supervivencia media de un año^[14]. Las opciones de tratamiento son escasas; la terapia de primera línea consiste en esteroides sistémicos, sin embargo, en la mayoría de los casos la enfermedad progresa o no remite^[15]. Fármacos inmunosupresores, inmunoglobulina intravenosa, rituximab y alemtuzumab se han utilizado como terapia de segunda línea mostrando resultados satisfactorios^[15].

Por tanto la identificación precoz de PNP junto con su evaluación y el diagnóstico diferencial, son esenciales para maximizar los resultados beneficiosos en el curso clínico de los pacientes.

REFERENCIAS

- Helou, J., Allbritton, J. y Anhalt, G.J. (1995). "Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus". *J. Am. Acad. Dermatol.*, **32**:441–7.
- Anhalt, G. J. et al. (1990). "Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia". *N. Engl. J. Med.*, **323**(25): 1729–1735.
- Kim, J. H. y Kim, S. C. (2019). "Paraneoplastic pemphigus: Paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa". *Frontiers in Immunology*, **10**(JUN): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01259>.
- Poot, A. M. et al. (2013). "Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus". *Br. J. Dermatol.*, **169**(5): 1016–1024. <https://doi.org/10.1111/bjd.12479>.
- Joly, P. et al. (2000). "Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus". *J. Am. Acad. Dermatol.*, **43**(4): 619–626. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107488>.
- Billet, S. E. et al. (2006). "Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis". *Autoimmunity*, **39**(7): 617–630.
- Reich, K. et al. (1999). "Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus". *Br. J. Dermatol.*, **141**(4):739–46.
- Kaplan, I. et al. (2004). "Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations". *Oral Oncol.*, **40**(6): 553–562. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2003.09.020>.
- Ohzono, A. et al. (2015). "Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus". *Br. J. Dermatol.*, **173**(6): 1447–1452. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjd.14162>.
- Lim, J. M. et al. (2017). "Paraneoplastic Pemphigus Associated with a Malignant Thymoma: A Case of Persistent and Refractory Oral Ulcerations Following Thymectomy". *Ann. Dermatol.*, **29**(2): 219–222. <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.2.219>.
- De Saint Paul, et al. (2002). "Cutaneous T-cell lymphoma, cutaneous hyperpigmentation and paraneoplastic pemphigus". *Ann. Dermatol. Venereol.*, **129**(6–7): 896–900.
- Tagami, T. et al. (2016). "Paraneoplastic Dermatitis in a Patient with Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Case Report and Literature Review". *Dermatopathology*, **3**(2): 39–43. <https://doi.org/10.1159/000445766>.
- Davis, A. K., Cole-Sinclair, M. y Russell, P. (2007). "Anaplastic large cell lymphoma presenting with paraneoplastic pemphigus". *J. Clin. Pathol.*, **60**(1): 108–110. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.036137>.
- Leger, S. et al. (2012). "Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus". *Arch Dermatol.*, **148**(10):1165–1172.
- Frew, J.W. y Murrell, D.F. (2011). "Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome)". *Dermatol Clin.*, **29**(4):607–612.



MONOCLONALES

> Canakinumab (Ilaris® Novartis Pharma)

FUSI VELARDE C. M., FERNÁNDEZ PEREIRA L.M.

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

Nombre genérico	Canakinumab
Nombre comercial	ILARIS®
Laboratorio	Novartis Europharma
Clase de anticuerpo	Anticuerpo monoclonal humano IgG1/κ
Diana	IL-1β
Efecto	Supresión de la inflamación causada aumento de IL- 1β
Indicación según ficha técnica	Síndromes periódicos febriles (CAPS, FMF, TRAPS, HIDS y MKD), Enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil sistémica y artritis gotosa.
Otras indicaciones	Síndrome de Activación macrofágica en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica
Año de aprobación	Junio 2009 (FDA) Octubre 2009 (EMA)

Canakinumab (ACZ885, Ilaris®) es un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-1β de alta afinidad y de isotipo IgG1/κ^[1]. Se produce en células de mieloma de ratón Sp2/0 y actúa en la neutralización de la señalización de IL-1β, una citocina proinflamatoria, provocando así, la supresión de la inflamación (Fig 1). Por ello se utiliza en pacientes con síndromes periódicos autoinflamatorios febriles como los Síndromes Periódicos asociados a Criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés). Actualmente, el fármaco se está evaluando también, por su potencial, en el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes no-insulina dependiente, trastorno somatosensorial, urticaria, psoriasis y enfermedades oculares^[2].

Los informes de varios ensayos clínicos sugieren que Canakinumab es tolerado en la mayoría de los pacientes y no se han informado efectos adversos graves. El fármaco ofrece ventajas significativas sobre otras terapias competitivas existentes, como son la administración mensual, o incluso bimestral, y el uso aprobado en niños^[3].

Fundamentos para el desarrollo de Canakinumab

La familia de la interleucina-1 (IL-1) consiste en un grupo de citocinas que activan la expresión de varios genes proinflamatorios. Tanto la IL-1β y el antagonista antiinflamatorio del receptor de interleucina-1 (IL-1Ra), que actúa como regulador de la señalización de IL-1β, están englobados dentro de los 11 miembros de la familia de genes de IL-1. Numerosos estudios sugieren que la gravedad de la inflamación está influenciada por las cantidades relativas de IL-1 e IL1Ra. Este modelo está respaldado por dos estudios recientes en diez lactantes con mutaciones de la línea germinal homocigótica en los genes de la familia IL-1^[1].

La IL-1β es una citocina proinflamatoria que actúa como mediadora de la respuesta inmunitaria periférica durante la infección e inflamación. También está implicada en enfermedades autoinmunes agudas y crónicas, dolor y trastornos neurológicos. Los datos de modelos animales y estudios in vitro sugieren que la IL-1β es un mediador de inflamación más potente que la IL-1α^[4].

La IL-1 β se sintetiza inicialmente en forma de un péptido precursor (pro-IL1 β) que se escinde en el complejo del inflamasoma por la caspasa-1 y se secreta al espacio extracelular. Hay dos receptores de IL-1: IL-1RI e IL-1RII. La IL-1 β ejerce su acción sobre las células diana a través del receptor IL-1RI junto con la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-RAcP). El equilibrio entre IL-1 y el IL-1Ra, así como el IL-RAcP, son importantes para regular la respuesta inflamatoria^[2].

La IL-1 β puede ser liberada por varios tipos de células, incluidos macrófagos, queratinocitos, fibroblastos, microglia y astrocitos, así como mastocitos, células endoteliales, neuronas y células de Schwann.

La actividad de IL-1 β desregulada es característica de las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, puede ocurrir debido a niveles anormalmente aumentados de la citocina o por deficiencia cualitativa o cuantitativa del IL-1Ra. La IL-1 β está implicada específicamente en varias enfermedades autoinflamatorias^[4].

CAPS son síndromes genéticos raros generalmente causados por mutaciones en el gen *Nod-like receptor family pyrin domain containing 3* (NLRP3). El gen NLRP3 codifica la proteína criopirina, un componente importante del

inflamasoma. La criopirina regula la proteasa caspasa-1 y controla la activación de IL-1 β . Las mutaciones en NLRP3 dan como resultado un inflamasoma hiperactivo que produce una liberación excesiva de IL-1 β activada que impulsa la inflamación^[5].

Indicaciones establecidas

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (*Europe, Middle East, and Africa countries*) estableció el Canakinumab como tratamiento para CAPS. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios clínicos con Canakinumab se han realizado en este síndrome y en tres formas de artritis: artritis reumatoide (AR), artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJS) y artritis gotosa.

Además está indicada en la Fiebre mediterránea familiar (FMF), Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS), Deficiencia de mevalonato quinasa (MKD) y Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), dada la evidencia de producción excesiva de interleucina-1 β en todos estos cuadros aunque con diferentes mecanismos moleculares patogénicos. Algunos estudios indican que la inhibición de IL-1 mejora las

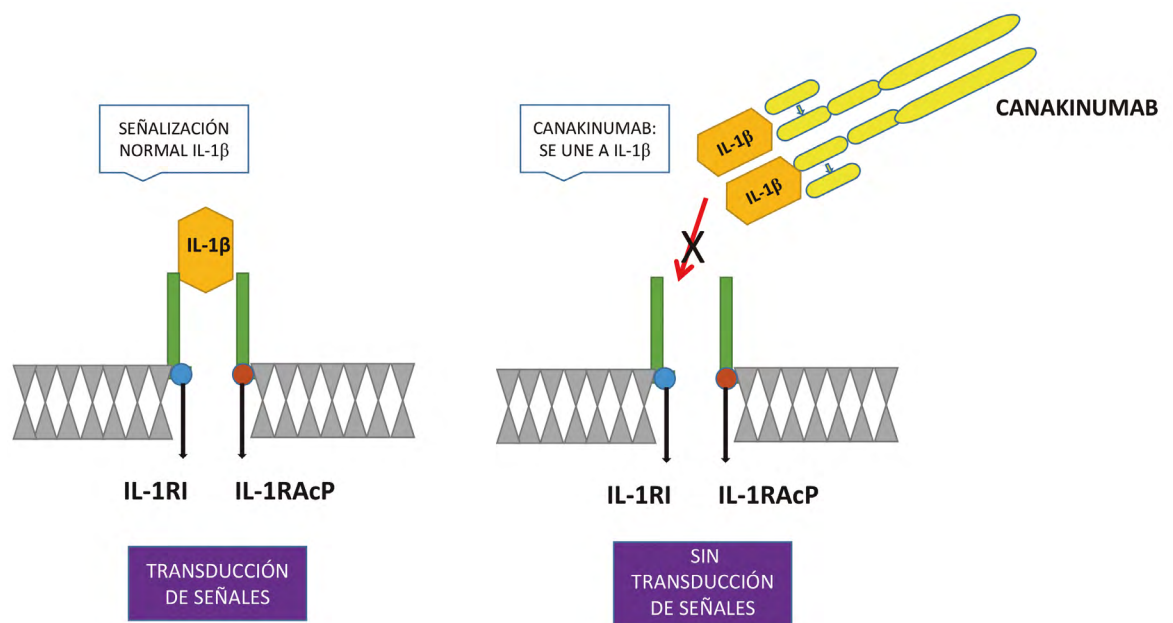


Figura 1. Transducción de señales de interleucina IL-1 β y mecanismo de inhibición por el anticuerpo específico anti IL-1 β canakinumab. IL-1RI: receptor de IL-1/ IL-1RAcP: proteína accesoria del receptor de IL-1^[2]. (Figura de elaboración propia)

características clínicas en FMF (resistentes a tratamiento con colchicina), MKD y TRAPS, además de ser eficaz en el control y prevención de brotes en este tipo de enfermedades^[6].

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un conocido trastorno potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente en AIJS, en este caso, el Canakinumab está indicado como tratamiento biológico alternativo al Tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6), no apareciendo ninguna de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos^[7].

El fármaco también se está evaluando en EPOC, diabetes no insulino-dependiente y degeneración macular relacionada con la edad^[1] con buenos resultados hasta la fecha.

Presentación, contraindicaciones y efectos adversos

El producto se presenta como un polvo estéril liofilizado para solución inyectable en viales que contienen 150 miligramos. Se puede administrar como infusión intravenosa durante 120 minutos o por vía subcutánea^[5]. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o en infecciones graves activas. No se recomienda el uso concomitante del Canakinumab con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) ya que podría aumentar el riesgo de infecciones graves^[5].

Se ha observado neutropenia y leucopenia como efecto secundario de los fármacos que inhiben la IL-1, por ello no debe iniciarse el tratamiento en pacientes con neutropenia o leucopenia. Se recomienda controlar el recuento de glóbulos blancos, incluyendo el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento y tras 1 o 2 meses después de su inicio^[5].

Se han notificado también reacciones de hipersensibilidad pero en la mayoría de los casos fueron de carácter leve. En los estudios clínicos se han detectado casos de elevaciones transitorias y asintomáticas de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina^[8].

El Canakinumab se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Se dispone de datos limitados sobre la utilización de Canakinumab en mujeres embarazadas, desconociendo el riesgo para el feto/madre. Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante su uso y hasta 3 meses después de la última dosis. Mujeres embarazadas o que desean quedar embarazadas solo deberían tratarse después de un exhaustivo análisis de riesgo/beneficio^[5].

Se desconoce si el Canakinumab se excreta en la leche materna, por tanto, la decisión de dar lactancia materna durante el tratamiento debe ser individualizada y según riesgo/beneficio^[8].

Canakinumab y COVID-19

El SARS-CoV-2 induce una respuesta hiperinflamatoria que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido entre otras cosas a la activación del inflammasoma y la liberación de IL -1 β . En un estudio realizado en diez pacientes con infección confirmada por SARS-CoV2 que presentaban neumonía bilateral, hiperinflamación e insuficiencia respiratoria (que requirió oxígeno suplementario sin ventilación invasiva) y que fueron tratados con Canakinumab, se observó que no se produjeron efectos adversos con su uso, siendo este seguro, bien tolerado y asociado a una rápida reducción de la respuesta inflamatoria sistémica con mejoría en la oxigenación^[9].

A pesar de las muchas limitaciones del estudio, como el pequeño tamaño de la muestra y ausencia de una comparación aleatoria, estos datos representan la primera descripción disponible del uso de Canakinumab para tratar COVID-19 y muestran un perfil de seguridad y eficacia bastante favorable que se consideraría alentador. Incluso en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular previa, con un riesgo particularmente alto de mortalidad relacionada con COVID-19, Canakinumab redujo significativamente la incidencia de eventos aterotrombóticos y exacerbaciones de insuficiencia cardíaca, lo que representa otro beneficio potencial^[9].

REFERENCIAS

- 1 Dhimolea E. Canakinumab. *mAbs* 2:1, 3-13; January/February 2010; Landes Bioscience.
- 2 Haug I, Kuemmerle-Deschner JB. Canakinumab in patients with cryopyrin associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2013; 5(6): 315–329. DOI: 10.1177/1759720X13502629.
- 3 Nigrovic PA. Interleukin 1 inhibitors: Biology, principles of use, and adverse events. *UpToDate* [Internet]. *Uptodate.com*.2020 [cited 7 May 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/interleukin-1-inhibitors-biology-principles-of-use-and-adverse-events>.
- 4 Chakraborty A, Rordorf C, Floch D, Gram H, Lowe PJ, Tannenbaum S, Roy S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Canakinumab, a Human Anti-Interleukin-1b Monoclonal Antibody. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(6): e1-e180312-5963/12/0006-0001.
- 5 Church LD, McDermott MF. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Current Opinion in Molecular Therapeutics.* 2009; 11(1).
- 6 Simon A, Zeff A, Ben-Chetrit E, De Benedetti F, Hoffman HM. Calvo Penades I, Koné-Paut I., Lachmann HJ, Ozen S, Frenkel J, Anton J, Gattorno M. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018; 378:1908-1919. DOI: 10.1056/NEJMoa1706314.
- 7 Caro-Teller JM, Alioto D, Ferrari-Piquero JM, Serrano-Garrote O. Experiencia en el uso de canakinumab en el Síndrome de Activación Macrofágica: a propósito de un caso. *Rev. OFIL* 2017, 27(1):96-98.
- 8 Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de canakinumab (Ilaris®) en artritis gotosa, síndromes de fiebre periódica y enfermedad de Still. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-canakinumab-Ilaris-hiperuricemia-SFP-ES.pdf>.
- 9 Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Published Online June 4, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30167-3).



MONOCLONALES

Anakinra

(Kineret®, Swedish Orphan Biovitrum AB)

MANEL JUAN

Servei d'Immunologia. Hospital Clínica de Barcelona

Nombre genérico	Anakinra
Nombre comercial	Kineret®
Laboratorio	Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBi)
Diana	Receptor de la IL-1
Efecto	Inhibición de la respuesta inmunitaria ocasionada por el aumento de la IL-1
Indicaciones	Artritis reumatoide (AR), Síndromes de fiebres periódicas mediados por IL-1 (CAPS, FMF) y Enfermedad de Still
Año de aprobación	11/14/2001 (FDA)
Otras indicaciones propuestas	Síndromes de liberación de citocinas

Anakinra (Kineret®, SOBi) es una proteína producida como producto biológico recombinante, equivalente a la proteína natural IL-1Ra (antagonista del receptor de las interleucinas 1) que al unirse al receptor de la IL-1 bloquea por competencia la unión tanto de IL-1 α como IL-1 β . El bloqueo del receptor de IL-1 disminuye o inhibe la respuesta proinflamatoria inducida por las citocinas que une, mejorando enfermedades con sintomatología ocasionada por liberación excesiva de interleucinas y una respuesta inflamatoria exagerada (inflamación), pero siendo especialmente efectiva para el tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias mediadas por la IL-1.

Fundamentos para el desarrollo de Anakinra

Las IL-1 (tanto en su formas alfa o beta) son un grupo de 11 citocinas (familia de la IL-1) que juegan un papel central en la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias a infecciones u otras agresiones sin infección^[1]. Además de las "IL-1 propiamente dichas" agrupa a la IL-18, la IL-33, las cuatro IL-36, la IL-37 y la IL-38. IL-1alfa (IL-1 α) e IL-1beta (IL-1 β) son los miembros más estudiados, porque fueron descubiertos primero y porque son un modelo del grupo por su efecto proinflamatorio. Su antagonista natural IL-1Ra es el principio activo de Anakinra y su función depende de su capacidad de unión al receptor bloqueando las IL-1 activadoras al competir con ellas, sin inducir señalización. Las tres (IL-1 α , IL-1 β y IL-1Ra) incluyen un triple plegamiento en lámina beta y se unen al receptor de IL-1 (IL-1R), activando las dos primeras la señalización a través de MyD88, mientras que no lo hace así IL-1Ra compitiendo con las dos IL-1 activadoras sin señalizar. La señalización por MyD88 del IL-1R condiciona una activación intracelular proinflamatoria que involucra a NF-kB (y la consecuente transcripción de citocinas y reactantes de fase aguda) similar a la producida por receptores de patrón de peligro tipo TLR. (Fig. 1)

El gen codificante para IL-1Ra (*IL1RN*) se localiza con IL-1 α , IL-1 β , IL-37, IL-36s, IL-36RN e IL-10 en el cromosoma 2 (2q12-14) formando un "cluster genético" que abarca aproximadamente 400

kb. También se han descrito cuatro variantes de transcripción (*alternative splicing*) que codifican distintas isoformas.

IL-1Ra es la única de las tres moléculas que no se sintetiza como precursor (pro-IL-1 α o pro-IL-1 β) por lo que para su liberación no necesita del procesamiento por una proteasa. Al igual que las formas maduras de IL-1 α tiene un peso molecular de 18 kDa, IL-1 β de 17,5 kDa, IL-1Ra presenta un peso molecular similar en dos formas de 17 y 18 kDa con comportamiento antagonista equivalente.

Para llevar a término su acción bloqueante, la IL-1Ra se une a la cadena 1 del IL-1R (IL-1R1) sin agregar la segunda cadena IL-1RAcP (*Interleukin-1 receptor accessory protein*) que es esencial para completar la señalización de IRAK y las SAP quinasas.

Como la mayoría de las citocinas la IL-1 tiene efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos. Mientras las IL-1 activadoras poseen actividades metabólicas, inmunitarias y sistémicas, jugando uno de los papeles centrales en la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias, la IL-1Ra antagoniza, como dice su nombre, todas estas funciones.

Aunque la IL-1 β fue descrita como responsable de fiebre, ambas IL-1 estimulan muchos tipos celulares como queratinocitos, macrófago, fibroblastos para producir muchas moléculas como el pro-colágeno tipo I y III, provocando a su vez la proliferación de estas células diana. Pero a la vez inducen reordenamientos del citoesqueleto y la secreción de colagenasas y otras citocinas como la IL-6, G-CSF o TNF α con las que habitualmente sinergiza como proinflamatorias.

También estimula los hepatocitos para la secreción de proteínas de fase aguda, coestimula diversas células inmunitarias entre otras las CD8+/IL-1R+ o linfocitos B maduros, es decir, un sinnúmero de funciones inflamatorias.

Indicaciones

Como antagonista de las IL-1, la IL-1Ra debe considerarse un fármaco "natural" de pequeño tamaño y por tanto de amplia y fácil distribución por todo el organismo, pudiendo llegar

(en contraposición con la mayoría de anticuerpos) a hacer su efecto a nivel de sistema nervioso central. Según la ficha técnica del Kineret® sus indicaciones establecidas son:

1. Artritis reumatoide (AR): indicado en adultos para el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato solo^[2].
2. Síndromes de fiebre periódica mediados por IL-1: indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes febriles periódicos autoinflamatorios en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior:
 - Síndromes asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), a saber, el continuo que incluye CINCA/NOMID (enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico) + MWS (síndrome de Muckle-Wells) + FCAS (síndrome autoinflamatorio familiar por frío).
 - Fiebre mediterránea familiar (FMF). En general en esta indicación se debe administrar en combinación con colchicina, cuando corresponda.
3. Enfermedad de Still: indicado en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad con un peso corporal de 10 kg o superior en la enfermedad de Still, incluida la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) y la enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA), con manifestaciones sistémicas activas de actividad moderada a alta de la enfermedad, o en pacientes con refractariedad al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides.

En los últimos años el uso de Anakinra se ha ampliado "fuera de ficha técnica" con resultados esperanzadores en todas aquellas enfermedades inflamatorias mediadas por IL-1 en las que por falta de respuesta de otros tratamientos o por severidades concretas (afecta-

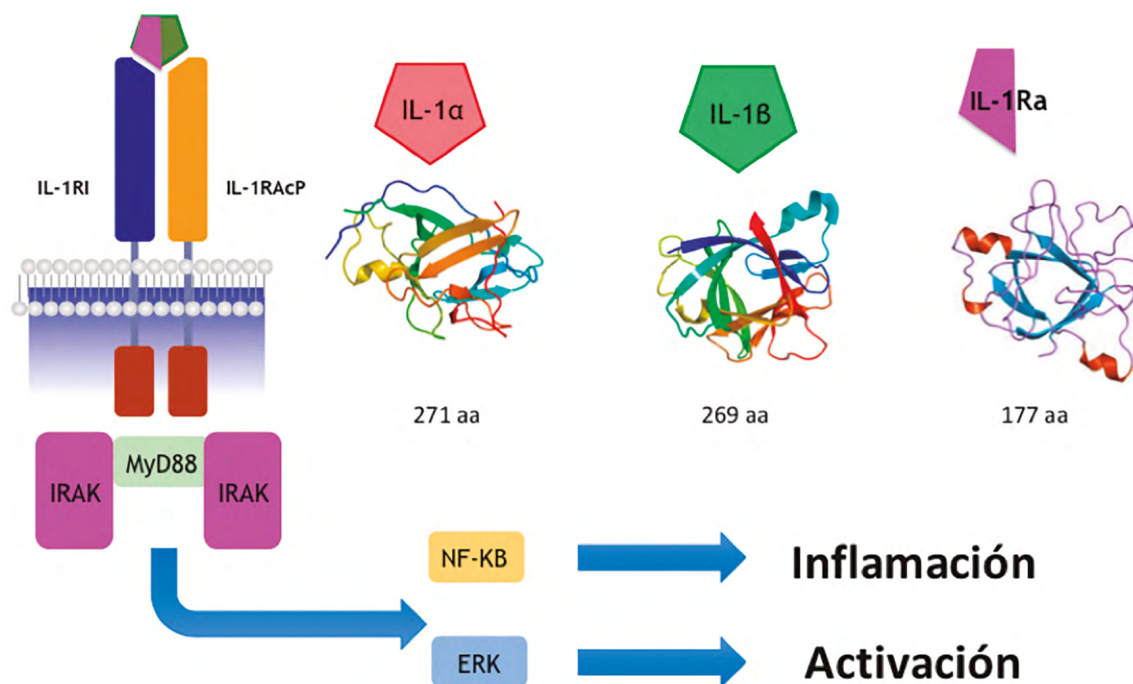


Figura 1. Esquema del papel de la IL-1 y su receptor en la Inflamación y la activación celular. Algunos componentes usados en la figura son adaptación a partir de algunos esquemas del Dr. JI Arostegui. (Figura de elaboración propia)

ción del sistema nervioso central) la biodisponibilidad y eficacia de la IL-1Ra se demuestra una opción terapéutica adicional.

En los casos de tormenta de citocinas (*Cytokine Release Syndrome*, o CRS), que en los últimos años antes de la COVID-19 han ganado relevancia especialmente como secundarios a la inmunoterapia con linfocitos T que expresan Chimeric Antigen Receptors (CAR-T), después del éxito de los biológicos anti-IL-6, el uso de anakinra ha permitido respuestas y control de los casos más graves, aunque su indicación (especialmente cuando el CRS se acompaña de neurotoxicidad) aún no ha sido introducida de manera general en los protocolos de manejo de la terapia CAR^[3,4].

Otros bloqueantes anti-IL-1 existentes (Canakinumab) pueden tener una vida media mayor al tratarse de moléculas de mayor tamaño, pero a diferencia del Anakinra no influyen sobre la señalización de IL-1α, pues su bloqueo es específico de IL-1β. Aunque pueden aumentar el riesgo de infecciones agudas bacterianas, se trata de fármacos seguros. De hecho, la corta vida media del Anakinra (4-6 horas) hace que

sea una terapia doblemente segura al dejar de funcionar en cuanto deja de administrarse.

El nivel de tolerancia, la práctica inexistencia de inmunogenicidad (se trata de la misma molécula natural, aunque se le añade una metionina en el extremo aminoterminal, no se han descrito respuestas por este cambio) y sus características farmacoclinicas hacen que se considere uno de los biológicos más seguro, y aunque su presentación habitual está pensada para su inyección subcutánea, puede darse en forma intravenosa con una acción levemente más rápida pero igualmente segura incluso a dosis de 1.000 mg/día (cuando habitualmente no se superan los 400 mg/día). La posología habitual es de 10 mg/kg/día a un máximo de dosis de 200 mg/día dividido cada 12 horas (para niños ≤ 40 kg) o 5 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 400 mg/día divididos cada 6-8 horas (niños > 40 kg y adultos).

Anakinra y SARS-CoV2

La infección por SARS-Cov2 cuando desarrolla la enfermedad denominada COVID-19 (del inglés *coronavirus disease 2019*) ha ocasionado

una rápida pandemia con un nivel preocupante de mortalidad. Aunque los casos letales parece que se sitúan alrededor del 1%, los casos graves pueden llegar al 20% de los sintomáticos (que podrían ser sólo un 15% aunque algunos los definen más en una cifra de hasta 40% de los infectados) y son estos por su letalidad y sus secuelas los que se convierten en el foco de los tratamientos médicos. Una parte de la sintomatología se explica por una hiperfunción de la respuesta inmunitaria (presente incluso con viremias moderadas o bajas) que llegan a producir una hiperinflamación sistémica mediada por citocinas inflamatorias y a menudo denominada “tormenta de citocinas en COVID19” (COVID19-CRS). Desgraciadamente tanto los antivirales, como los tratamientos antiinflamatorios generales y específicos han demostrado una reducida efectividad en estas situaciones graves, siendo las medidas de soporte vital las propuestas terapéuticas más claras en las situaciones críticas. Entre los tratamientos específicos, existen evidencias del efecto del bloqueo con anti-IL-6 (Tocilizumab principalmente), inhibidores de quinasas o del anakinra. En todo caso, los datos de los dos primeros, llevados incluso a ensayos clínicos controlados, no permiten definir un beneficio claro. Y en relación a Anakinra existen algunos estudios no aleatorizados (metodológicamente mejorables) que si bien sugieren

esta “bondad” como fármaco para los casos más graves, necesitan estudios más contundentes para que pueda considerarse una indicación incuestionable^[5, 6]. Posiblemente el problema de todos estos abordajes está en que el COVID19-CRS es como toda tormenta citocina consecuencia de múltiples de estos mediadores y por tanto el bloqueo de uno sólo en general no permite compensar la hiperinflamación. Posiblemente sólo las combinaciones de estos bloqueantes podrán aportar beneficios claros, pero los ensayos clínicos con múltiples fármacos producidos por varias compañías son muy complejos de ejecutar y muchas veces por problemas más allá de los aspectos científicos que deberían primar.

En resumen, gracias al conocimiento de la fisiología de las IL-1 y su papel en la patogenia de muchas enfermedades, el anakinra que no es más que la forma natural antagonista anti-IL1 producida para su uso como fármaco, que condiciona su corta vida media a poder tener un perfil de seguridad muy alto, con un rango cuantitativo de dosis también muy amplio. Su eficacia en la hiperinflamación de los pacientes afectados de COVID-19 es una opción terapéutica más, aunque aún no confirmada de manera categórica en un ensayo clínico. Posiblemente, en un futuro el Anakinra pueda aumentar sus indicaciones terapéuticas en enfermedades de patogenia autoinmune o inflamatoria.

REFERENCIAS

- 1 Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today*. 1991 Nov;12(11):404-10.
- 2 Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1118-25.
- 3 Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med*. 2018 Jun;24(6):731-738.
- 4 Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020 May;2(5):276-282.
- 5 Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, Justet A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1381-1382.
- 6 Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, Angelelli A, Caorsi R, Feasi M, Calautti F, Castagnola E, Rollandi GA, Ravelli A, Cassola G, Gattorno M. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):213-215.



La quimera del COVID



CARMEN MARTÍN

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

Por primera vez en la historia estamos siguiendo el desarrollo de una vacuna en los medios minuto a minuto como si se tratase de un partido de fútbol. Y exactamente igual que quien viera por primera vez un partido sin haber oído apenas hablar de este deporte, la población en general ve movimientos y pases sin saber si el partido va a terminar pronto, si habrá prórroga o incluso penaltis.

¿Qué hace una vacuna? ¿Por qué todo el mundo tiene sus esperanzas puestas en que llegue una? Empiezo por el final, las vacunas no llegan, se trabaja en ellas, muy duro, durante muchos años a veces. Una vacuna es un poco menos que máster profesionalizante para nuestro sistema inmune, lo va a preparar para ser eficiente contra un enemigo, eso se puede conseguir de varias maneras:

- Vacunas atenuadas: contienen al agente pero en baja cantidad y debilitado, son peligrosas si nuestro sistema inmune no está en buen estado, pero son muy eficaces.
- Vacunas inactivadas: contienen al agente muerto, suelen requerir recuerdo.
- Vacunas de fragmentos: contienen trozos del agente, son bastante seguras incluso con problemas de salud pero requieren recuerdo. Los fragmentos pueden ser purificados o recombinantes (copiados en el laboratorio) y de diversa naturaleza, ADN, ARN, proteínas, polisacáridos y pueden contener uno o varios fragmentos distintos.

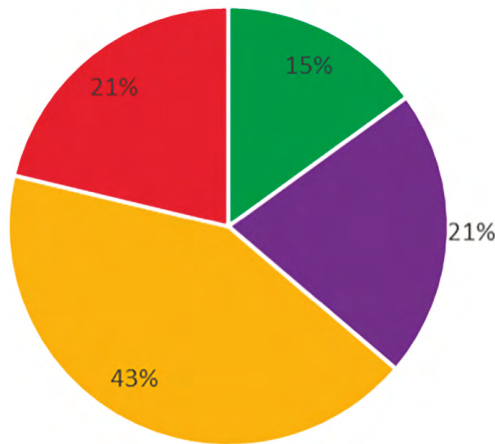
- Vacunas de toxoides: bajas cantidades de la toxina (atenuada) que segrega el agente, no sirven para los virus, ya que los virus no funcionan así.

Hay dos grandes hitos que han marcado en la historia la disminución de muertes en todo el mundo, el tratamiento del agua potable y las vacunas, ambas muy por delante de cualquier fármaco o de cualquier medida social. Las vacunas tienen o pueden tener dos efectos: preparan a mi sistema inmune y reducen el número de contagiadores que me rodean, así que cuando me vacuno contribuyo a la inmunidad de grupo y si los demás se vacunan, me protegen a mí también aunque yo tenga algún impedimento para vacunarme.

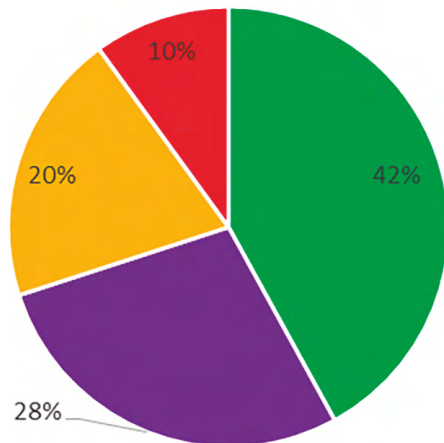
¿Entonces una vacuna acaba con una epidemia? No, o al menos, no inmediatamente pero mejora mucho la situación. Ninguna vacuna va a proteger al 100% de los vacunados, para la gripe estacional, la eficacia cambia cada año pero ronda el 60%, para el sarampión se acerca al 98%. Para los que han sido vacunados ineficazmente, en cerca del 80% los síntomas son más leves, como en el caso de la varicela, por ejemplo. La ineficacia puede deberse a factores de la vacuna, como su estabilidad o la dosis y a factores del vacunado, como la edad, medicación o su historial previo de infecciones.

Estamos viendo en las noticias cada pequeño tropiezo en los ensayos clínicos, esto sucede con todos los fármacos aunque no está habitualmente sometido a la opinión pública. Si no hubiera ningún efecto adverso, daría que

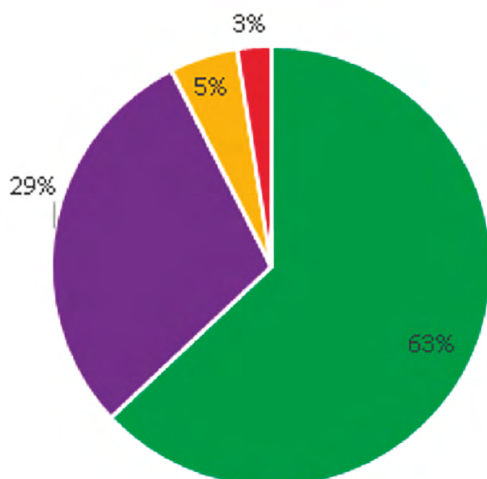
A



B



C



■ Protegidos ■ Leves ■ Moderados ■ Graves/UCI

Figura 1. Aproximación de la distribución por gravedad de los casos. A) en un supuesto sin vacuna. B) en un supuesto con un 60% de vacunaciones. C) en un supuesto con un 90% de vacunaciones. (Figura de elaboración propia)

pensar que algo se está controlando poco. La legislación europea en todo lo relativo a desarrollo de fármacos es absolutamente garantista de la seguridad.

Vamos a imaginar una ciudad de 700.000 habitantes, podría ser Sevilla o Zaragoza, por ejemplo. Si nadie se ha vacunado todavía y partimos de un 15% de habitantes inmunizados, podríamos llegar a un escenario de casos acumulados con el tiempo, cuando toda la población llegase a haber estado expuesta, en que casi 150.000 enfermos pasasen por la UCI (Figura 1A) y con la tasa de mortalidad estimada en España, uno de cada ocho vecinos acabaría muriendo por causa del virus (no se muestra en la figura).

En cambio, con que se vacunase el 60% de la población con una vacuna razonablemente eficaz según la OMS (70% en condiciones de libre circulación y actividad), reduciríamos a menos de la mitad tanto el número de vecinos que han pasado por la UCI como el número de muertes (Figura 1B) y si se vacuna el 90% de la población, estos datos acumulados se reducirían a menos de la décima parte (Figura 1C). Incluso suponiendo que la inmunización no fuera completa, los vacunados que desarrollaran la enfermedad serían presumiblemente casos leves o asintomáticos en su inmensa mayoría.

Si en esa misma ciudad pensamos en cómo evolucionarían los contagios (figura 2), vamos a imaginar que partimos de los mismos tres supuestos, sin vacuna, con un 60% de la población vacunada y con el 90%. En una segunda ronda de replicación del virus (semana +4), la situación empeora.

Podemos tener confianza absoluta en que las vacunas en Europa, avaladas por la EMA, son seguras. Una vacuna no hará que una enfermedad desaparezca mágicamente, pero mejora mucho la situación. Incluso aunque no nos protejan absolutamente, al 100%, la enfermedad será más leve y no solo nos protegemos a nosotros mismos, sino que ayudamos a que quienes no pueden vacunarse estén más seguros.

¡Entrenemos nuestra inmunidad!

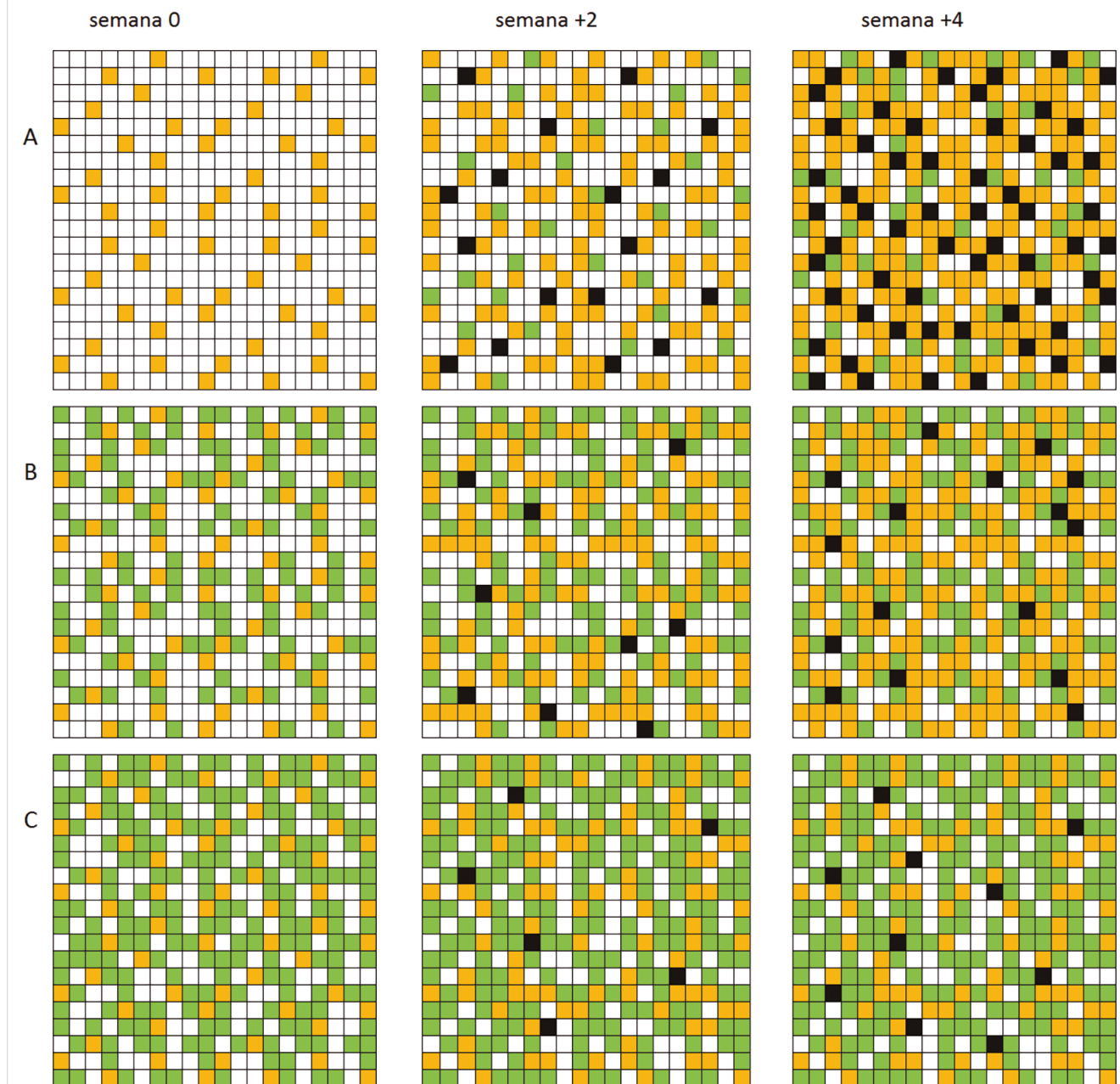


Figura 2. Contagiados (amarillo), inmunizados (verde) y decesos (negro) suponiendo un escenario A sin vacuna, B en el que se vacuna el 60% de la población y C en el que se vacuna el 90%, supuesto un 70% de eficacia para la vacuna. (Figura de elaboración propia)

Inmunología de Cine en tiempos de pandemia



ALFREDO CORELL

Catedrático de Inmunología, Universidad de Valladolid

El cine ha sido siempre retrato vivo y fiel de la historia. Se podrían explicar muchas materias de las diferentes áreas de conocimiento concatenando diferentes filmes (o secuencias de estos) que revelaran a los estudiantes la evolución de un determinado conocimiento, o el modo en el que se han realizado descubrimientos, hallazgos o avances científicos.

El impacto audiovisual del visionado de una película deja una huella más eficaz y ágil en el aprendizaje de los estudiantes que otros recursos docentes. Si además combinamos el debate y la reflexión a continuación del visionado, se produce un aprendizaje creativo y repleto de matices. Además, el uso del cine como herramienta docente acerca la ciencia más a los estudiantes (y a la población en general), consiguiendo romper la mitificación que se tiene de la ciencia y de los científicos. En el fondo, no estamos inventando nada, pues el cinefórum se conoce y practica desde hace casi tantos años como el cine. Así que esta aproximación la hemos utilizado para el estudio del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el programa de la asignatura "Inmunopatología" de 5º del Grado en Medicina, desde hace más de 10 años, en la Universidad de Valladolid.

El uso del cine como recurso docente, es muy interesante pero no es trivial. Requiere un esfuerzo reflexivo de los docentes. No es suficiente con localizar una película (o secuencia interesante) que ayude, profundice o complemente algún aspecto del currículo de la asignatura que estamos impartiendo. Además, es necesario que hagamos una buena programación de la actividad en su conjunto. Es importante preparar bien la actividad, y presentarla y contextualizarla a los estudiantes, para que no resulte un pegote. Hay que hacérsela atractiva y motivadora. En nuestro criterio,

como toda actividad de aprendizaje ha de ser válida para la evaluación de los estudiantes. Hay que planificar muy minuciosamente el "antes", el "durante" y el "después" del visionado de la película^[1].

En cuanto al "antes" de la actividad, después de revisar las diferentes películas que abordan algún aspecto socio sanitario sobre el Síndrome de Inmunodeficiencia



Figura 1.

Adquirida^[2], nos decantamos por “En el Filo de la Duda” (pésima traducción del original “And the Band Played on” de 1993, Figura 1) de Roger Spottiswoode. Es la adaptación homónima del libro publicado por Randi Shilts^[3] (figura 2) en el que se narra la historia científica, política, y humana de los primeros cinco años del SIDA en los EE.UU. (1980-85). Resulta particularmente interesante la historia científica que, a diferencia de muchas otras películas sobre el SIDA -como por ejemplo Philadelphia- aborda diferentes aspectos inmunológicos, virológicos, epidemiológicos y bioéticos durante esos primeros años de la enfermedad.

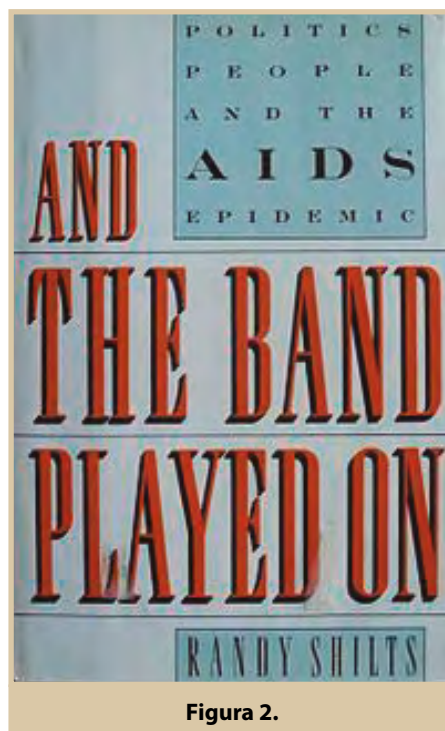


Figura 2.

No es la mejor película sobre el SIDA en términos artísticos ni técnicos. Pero en mi criterio sí es la que tiene más valores como elemento docente. Por una parte, su ritmo trepidante ayuda a que los estudiantes se zambullan en este momento de la historia, tan lejano para ellos. Está rodada en tempo casi documental. Los personajes son en su inmensa mayoría reales, muchos de ellos aún vivos y contrastable su trayectoria profesional. Además, el SIDA es en la actualidad y en nuestro entorno inmediato una enfermedad crónica y casi olvidada en las noticias. Esto ha sido gracias al tratamiento con los fármacos anti-retrovirales, pero hay aún cerca de 700.000 muertes anuales por SIDA en el planeta, la mayoría de ellas en el África subsahariana, Sudamérica y Sudeste asiático.

Con respecto al “durante”, algunos años cada estudiante ha visionado la película en su domicilio (está en múltiples formatos en repositorios de videos online). El DVD de la versión española está descatalogado. Es mucho más interesante la versión original, porque hay una sobreimpresión de los datos de la pandemia y las localizaciones geográficas de las secuencias que ha desaparecido en la versión doblada al español. Otros años nos hemos reunido en un aula con buen proyector y audio (a petición de los estudiantes) y hemos visto la película todos juntos. He de decir que este formato ha sido mucho más enriquecedor que el del visionado individual. El día de la proyección, se les presenta la historia de la película, las fotografías comparando a los actores y actrices con los personajes

reales, así como las grandes cifras de la pandemia, mediante una proyección de diapositivas breve. Debe ser breve para ponerles en situación, porque la película es larga (140 minutos).

Y finalmente, “después” de la proyección, se organiza un debate entre los asistentes. Debate que resulta apasionado y motivador. Muchísimos estudiantes se quedan en “shock” porque desconocen realmente lo que supuso esta pandemia en los años 80 y principios de los 90. Les permite, además, hacer paralelismos con el mundo actual. En este momento... la comparativa con la pandemia por SARS-CoV-2 es brutal. Con sus analogías y sus diferencias.

Para motivar el debate, a veces he añadido un pequeño cuestionario con la herramienta Kahoot, que nos permite sondear su opinión en directo y así arrancar de un modo más fácil y fluido el debate. Además, con esta herramienta que les permite a todos conectarse desde sus terminales móviles, produce una participación masiva en las opiniones, que de otro modo sería muy complejo de conseguir.

Al acabar el debate les proponemos una encuesta de satisfacción sobre la actividad y el aprendizaje experimentado. Las respuestas son excepcionales, y hay más de un 95% de estudiantes que la consideran una actividad muy productiva, atractiva e interactiva. Nos proponen seguirla haciendo cada año, la recomiendan como una película de aprendizaje a sus familiares y amigos. Hasta tal punto, que en este año 2020 habíamos llegado a un acuerdo con una Sala de Cine de Valladolid para realizar la proyección en una sala real de cine, y las butacas que no se utilizaran con los estudiantes del grado, ofertarlas a la ciudadanía, e invitarle igualmente al debate posterior, en un evento de divulgación del proyecto Immunomedia al que bautizamos como “Defensas de cine”. Lamentablemente la fecha programada para la proyección era el 17 de marzo, y hubo que suspenderla con motivo del estado de alarma, declarado por la Covid-19. Así que esta experiencia que mezcla docencia y divulgación científica ha quedado preparada para momentos en que se pueda hacer con todas las garantías.

A continuación, adjuntamos anexa la ficha técnica y artística de la película, así como críticas y las preguntas para reflexión que entregamos a los estudiantes cada año. De modo que puedan servir de guión para quienes incorporeis esta actividad en vuestra docencia. Cuestión esta, a la que os animo encarecidamente.

FICHA ARTÍSTICA

Matthew Modine	Dr. Don Francis
Alan Alda	Dr. Robert Gallo
Patrick Bauchau	Dr. Luc Montagnier
Nathalie Baye	Dr. Françoise Barre
Christian Clemenson	Dr. Dale Lawrence
David Clennon	Mr. Johnstone
Phil Collins	Eddie Papasano
Bud Cort	Antique Shop Owner
Alex Courtney	Dr. Mika Popovic
David Dukes	Dr. Mervyn Silverman
Richard Gere	Choreographer
David Marshall Grant	Dennis Seeley
Ronald Guttman	Dr. Jean-Claude Chermann
Glenne Headly	Dr. Mary Guinan
Anjelica Huston	Dr. Betsy Reisz
Ken Jenkins	Dr. Dennis Donohue
Richard Jenkins	Dr. Marc Conant
Tchéky Karyo	Dr. Willy Rozenbaum
Jack Laufer	Brian McDonough
Donal Logue	Bobbi Campbell
Steve Martin	Brother
Richard Masur	William W. Darrow, Ph.D
Dakin Matthews	Congressman Phil Burton
Ian McKellen	Bill Kraus
Peter McRobbie	Dr. Max Essex
Lawrence Monoson	Chip
Jeffrey Nordling	Gaetan Dugas
Saul Rubinek	Dr. Curran
Charles Martin Smith	Dr. Harold Jaffe
Lily Tomlin	Dr. Selma Dritz
Neal Ben-Ari	Dr. Tom Spira
John Del Regno	Man in Grand Central
Richard Fancy	Dr. Michael Gottlieb
Yasmine Golchan	Dr. Françoise Brun-Vezinet
Patrick Gorman	Charles Dauterive
James Greene	Dr. Alvin Freedman-Kien
Jeff Hayenga	Dr. Bruce Voeller
Laura Innes	Hemophiliac Representative
Laura James	Margaret Heckler
Michael Kearns	Cleve

FICHA TÉCNICA

Director: Roger Spottiswoode
Productora: HBO pictures / Odissey Ent.
Música: Carter Burwell
Co-producción: Arnold Schulman y Edward Tets.
Productores ejecutivos: Aarón Spelling y E.Duke Vincent
Producida por: Midge Sanford y Sarah Pillsbury
Guión de: Arnold Schulman basado en el libro de Randy Shilts.
Año de Producción: 1993
Duración: 140 minutos
EEUU (idioma original: inglés)

SINOPSIS

Esta película, adaptación del libro documental de Randy Shilts del mismo título, narra la historia científica, política, y humana de los primeros cinco años del SIDA en los EE.UU. (1980-85). En ella vemos el trabajo del equipo científico encabezado por el Dr. Don Francis, las dificultades a las que se enfrentan, tanto a nivel científico como económico (problemas de financiación por parte del gobierno conservador de Reagan) y cómo su disponibilidad a colaborar con el equipo de investigación francés implicó la retirada del apoyo de Robert Gallo, con la posterior polémica sobre el descubrimiento y aislamiento del virus del SIDA.

ALGUNOS APUNTES HISTÓRICOS

En los primeros años de la epidemia, el SIDA recibió diversos nombres, muchos de ellos relacionándolo exclusivamente con la homosexualidad: "Gay compromise Syndrome", "Gay Cancer", o "Gay Related Immune Deficiency (GRID)". En Julio de 1982, en una reunión celebrada en Washington surgió finalmente el acrónimo AIDS o SIDA (por Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida). En Septiembre de ese mismo año, el síndrome sería definido por el CDC. En 1983 Luc Montagnier aisló el virus LAV (y que Robert Gallo identificó como agente causal del SIDA). Las vías de transmisión del virus se fueron conociendo progresivamente. La estigmatizante enfermedad de las cuatro haches (homosexuales, heroinómanos, haitianos y hemofílicos) pasaba de estar relacionada con ciertos grupos a ser entendida como una enfermedad vírica

con una epidemiología propia, siendo un riesgo para toda la sociedad (1985). El reconocimiento del actor Rod Hudson en 1985 de su padecimiento de la enfer-

medad, se considera el pistoletazo de salida para que toda la sociedad tome conciencia de que estamos ante una de las epidemias más devastadoras del siglo XX.



ALGUNAS CRÍTICAS

Dice el refrán español que de buenas intenciones está empedrado el infierno. Algo así cabría decir de "En el filo de la duda", la película de Roger Spottiswoode que parece nacida del espíritu "We are the world", aquella canción que hace años grabaron a coro un gran número de cantantes a beneficio de la infancia del Tercer Mundo. Ese mismo espíritu, el de colaborar desinteresadamente en una causa altruista, es el que anima a la larga pléyade de actores que intervienen en el filme, pero también el que fastidia (por no decir un sinónimo más vulgar) este invento.

Veamos: o se hace una película, con todas sus consecuencias de ritmo narrativo, unidad temática, progresión dramática y protagonistas centrados, o se hace un panfleto (en la más benévola de sus acepciones) de denuncia contra la ceporra Administración Reagan, que permitió con su puritanismo y mojigatería el avance imparable del SIDA, y contra el doctor Roberto Gallo, un auténtico ogro de esta fábula para adultos, que debió hacerle algo muy feo al doctor Francis (el médico de la OMS aquí biografiado) para que salga tan mal parado en la cinta, seguramente con toda la razón del mundo. Pero las dos cosas a la vez, película y panfleto, no es posible hacerlas.

Así, a pesar del dramatismo de la epidemia y del buen hacer de Roger Spottiswoode (de quien se recuerda todavía la espléndida "El tren del terror" y la notable "Bajo el fuego"), la historia va avanzando por mera acumulación de secuencias, con multitud de personajes, sin centrarse prácticamente en ninguno, salvo en el bueno del doctor Francis, atormentado por el fantasma de una enfermedad africana precursora del temible sida, que no supo o no pudo atajar a tiempo. Quedan de esta forma apenas esbozadas líneas de guión que se reducen a meros brochazos, como la relación sentimental entre el congresista demócrata gay y su compañero oriental, o el tímido intento de seudo policiaco con la búsqueda del llamado paciente cero, del que partiría probablemente el contagio de la enfermedad en Estados Unidos, o la hostilidad declarada entre Gallo (un insoportable divo de la medicina, según el filme) y Francis.

Con todo, bienvenida sea una obra como ésta que habla a las claras de esta peste de nuestro tiempo; no pasará a ninguna historia del cine, pero al menos hará que más gente deje de taparse los ojos ante el pavoroso avance de un mal irresistible.

Enrique Colmena (CRITICALIA)

Salvo Matthew Modine, que está presente durante casi toda la película, con otros que son actores secundarios, esos nombres de famosos, y otros muchos más que se podrían citar, tienen en ella sólo una breve intervención. El protagonista es el SIDA. And the Band Played On ("Y la banda sigue tocando", o "Y la cosa no para") es el título original de la película y del libro (bestseller en Estados Unidos) de Randy Shilts en que se basa. Arnold Schulman ha hecho un guión eficaz, muy cercano al documental, o a su apariencia, sobre los primeros años del descubrimiento del SIDA y de las distintas reacciones ante él: en personalidades y en gente anónima, intereses comerciales de instituciones privadas, visión política oficial y lentitud administrativa, luchas y envidias entre profesionales e investigadores: Robert Gallo contra el Instituto Pasteur...

Como documentación, el film reúne nombres, fechas exactas, sucesos históricos comprobables, y los armoniza en un multirrelato movido y ágil, sin respiro, que mantiene encendidos varios fuegos de interés a la vez. Todo, contado al más puro estilo de la industria norteamericana, con sus habituales tics de comprobada eficacia, y ese aire de soplete con pedal y jaleo que impide el muermo y las paperas: y ¡hale, hale, hale, que no decaiga! Así, aun con todo, la película tiene una duración mucho más larga de la normal, y en el montaje se advierten repentinos y drásticos cortes, como si respondieran a un "No hay más remedio, tenemos que quitarle media hora más". Sin embargo, resulta interesante hasta el final, aunque no profunda.

El tono humano, por decirlo de algún modo, es formalmente correcto, incluso en situaciones que podrían haber dado pie a un excusable verismo. La actitud mental desde la que se ve a los enfermos del SIDA es, cierto, humanitaria, y en ocasiones muestra comportamientos de singular generosidad. Pero la de la película es una actitud más que comprensiva, no porque invite a llegar al límite de lo heroico, sino porque no comprende, entre sus brazos abiertos al enfermo, ninguna referencia moral-religiosa. Seguramente, y en los más de los casos –como documenta el film–, no se enferma de cáncer por los mismos motivos que se enferma de SIDA; en todo caso, algo más necesita el enfermo que atención clínica. Los numerosos y famosos actores que han participado en este film lo han hecho gratis, como un modo de cooperar a la lucha contra el SIDA. Igual que casi todos ellos en sus declaraciones, la película propone implícitamente la pareja homosexual y la homosexualidad abierta con la misma pretendida dignidad que el matrimonio y la familia natural, pues juzgan la persona y sus hechos desde una egolatría radical.

(P.A.U., BLOGGERMANÍA)

ALGUNAS REFLEXIONES

Para la mayoría de la sociedad la ciencia es una actividad neutral, con una lógica interna y que funciona independientemente de cuestiones sociales, históricas, económicas, políticas, etc. Esta visión deformada se caracteriza por:

- ▶ Resaltar la experimentación neutra y el propio azar, y olvidar la hipótesis como eje central de la investigación.
- ▶ Concebir la actividad científica como rígida, mecánica.
- ▶ Concebir la ciencia como aproblemática y ahistórica.
- ▶ Concebir la ciencia como exclusivamente analítica, parcelada.
- ▶ Concebir la ciencia como un mero acumulo de saber.
- ▶ Concebir la ciencia como individualista y elitista, obra de genios aislados.
- ▶ Pensar la ciencia totalmente descontextualizada: ignorando las relaciones Ciencia-Tecnología-Sociedad.

Creo que En el filo de la duda es un buen ejemplo de casi todo lo contrario al concepto social arriba definido de “investigación”. En ella queda claro que:

- ▶ La hipótesis es el eje de la investigación.
- ▶ La investigación no es una mera sucesión de etapas que se suceden mecánicamente.
- ▶ El científico se encuentra con muchos problemas y dificultades a la hora de investigar.
- ▶ La investigación es un trabajo colectivo, en equipo.
- ▶ Ni la ciencia, ni el científico son socialmente neutros. Están fuertemente influidos por las corrientes políticas y sociales del momento.

TUS REFLEXIONES

- ▶ ¿Conocías la historia de la enfermedad?
- ▶ ¿Te ha sorprendido la rivalidad entre diferentes grupos de científicos?
- ▶ ¿Te imaginabas que un científico no tuviese dinero ni para un microscopio?
- ▶ ¿Pensabas en el SIDA como una enfermedad controlada y erradicada, o no te preocupaba?
- ▶ ¿Sabías que en los años 94-95 fue la principal causa de mortalidad a nivel mundial?
- ▶ ¿Sabías que durante muchos años en los certificados de defunción no se ponía el motivo real de la muerte, sino las infecciones oportunistas o tumores que presentaban los pacientes?
- ▶ ¿Sabías que tanto el virus como la enfermedad tuvieron nombres previos?
- ▶ ¿Qué te ha llamado más la atención de esta historia?

REFERENCIAS

- 1 Guerra Retamosa C. Laboratorios y batas blancas en el cine. Rev. Eureka Enseñ.Divulg.Cienc. [Internet]. 20 de octubre de 2017 [citado 24 de diciembre de 2020];1(1):pp. 52-63. Disponible en: <https://revistas.uca.es/index.php/eureka/article/view/3972>
- 2 Pais De Lacerda A. El cine como documento histórico: el SIDA en 25 años de cine. rmc [Internet]. 11 de julio de 2008 [citado 24 de diciembre de 2020];2(3):102-13. Disponible en: https://revistas.usal.es/index.php/medicina_y_cine/article/view/178
- 3 Shilts R. And the band played on (politics, people, and the AIDS epidemic). Stonewall Inn Editions (first published November 1st 1987). ISBN13: 9780312241353.



ALymph's Life

Un cómic
inmunológico

Nº23: La misión



Jesús Sánchez Ruiz '20

EN EL ANTERIOR CAPÍTULO VIMOS CÓMO COLLIN PHOCYTE, LINFOCITO T, AGUARDABA EN UN GANGLIO LINFÁTICO A QUE EN ALGÚN LUGAR DEL CUERPO APARECIERE LA CÉLULA TUMORAL CONTRA LA QUE ESTÁ ESPECIALIZADO. PERO, ¿CÓMO IDENTIFICAN A LAS CÉLULAS TUMORALES LOS LINFOCITOS?



TAMBIÉN PUEDES SEGUIRNOS EN WWW.LABORATOONS.COM Y EN TWITTER @ALYPHSLIFE.COM