

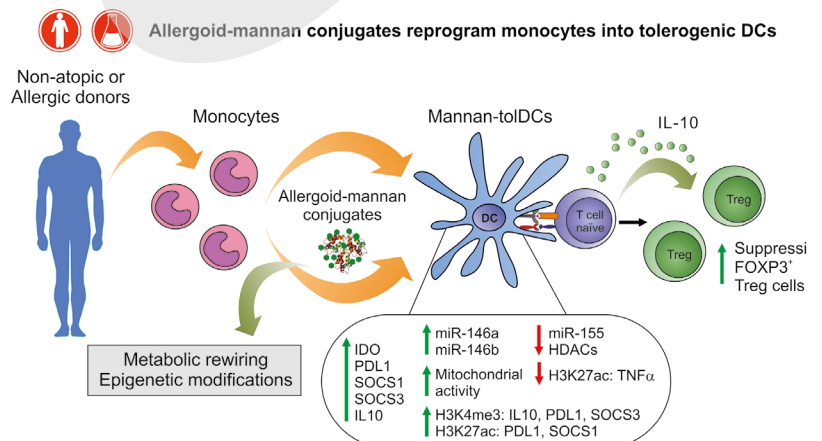
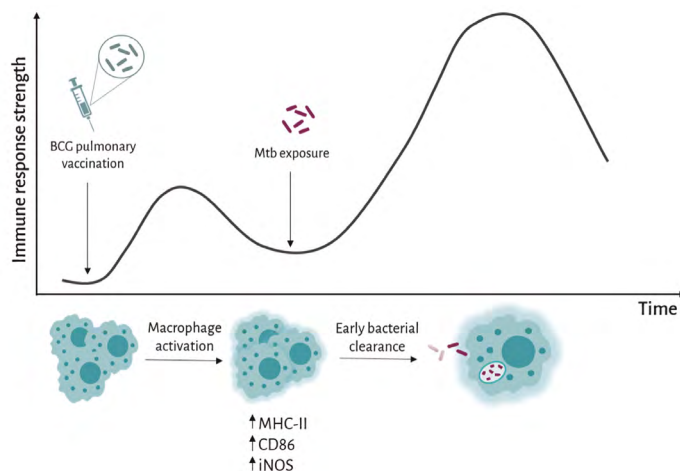
Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología

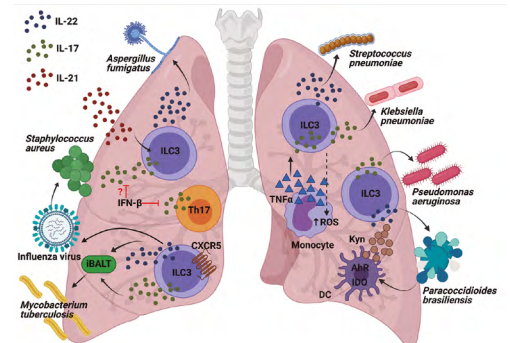
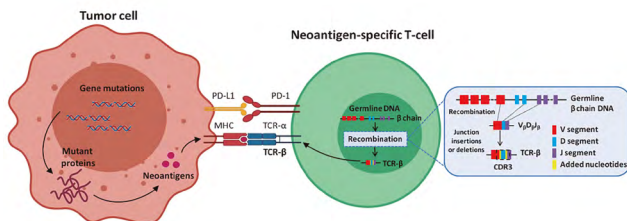


SEI

**Sociedad Española
de Inmunología**



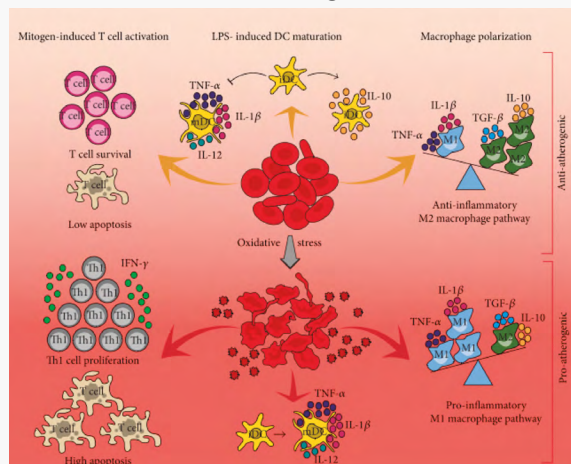
La inmunología, una punta de lanza de la investigación en España



Dermatomiositis en paciente con anti-MDA5



Los eritrocitos. moduladores inmunológicos





SEI
Sociedad
Española de
Inmunología

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?



Estudiante Predoctoral

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

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



Residente de Inmunología

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

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

Inmunología

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

www.inmunologia.org



Coordinación General: Rafael Sirera

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

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

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

● **Para futuras colaboraciones:**

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

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

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

Con el patrocinio de:



BD



inmunotek
alergia e inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



RAFAEL SIRERA: **Nuevas implicaciones de los eritrocitos en la respuesta inmunitaria y su influencia en la patogénesis de la covid-19**

CRISTINA BENITO: **Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring**

ANA VALLE, ANNE OCHOA: **Type 3 Innate Lymphoid Cells as Regulators of the Host-Pathogen Interaction**

NING DONG, RAFAEL SIRERA, ELOISA JANTUS-LEWINTRE: **Characterization of Circulating T Cell Receptor Repertoire Provides Information about Clinical Outcome after PD-1 Blockade in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients**

ELENA MATA, NACHO AGUILÓ: **Pulmonary BCG induces lung-resident macrophage activation and confers long-term protection against tuberculosis**

LAURA CABO, ESTHER CARRASCO, FRANCISCO JAVIER CARRETERO, ANA CELIA BARNOSI, FRANCISCO JAVIER MUÑOZ: **Dermatomiositis en paciente con anti-MDA5: presentación de un caso**

PASCUAL MARTÍNEZ: **Immung Us. Gamificación, instantaneidad y oportunidad**

RAFAEL SIRERA: **Reseña del libro de Jorge Laborda "Inmunología desinflamada. Una introducción al sistema inmunitario y sus patologías"**

CARMEN CÁMARA: **Reseña del libro "Inmuno power: Conoce y fortalece tus defensas" por África González Fernández**

ASOCIACIÓN LONG COVID ACTS DE CASTILLA Y LEÓN: **Nace el colectivo de LONG COVID ACTS Castilla y León: luchamos para dar visibilidad a la Long Covid**

MANUEL FRESNO, MANEL JUAN, JOSÉ CARLOS ARMARIO: **2021: el año en que la inmunología entra en la lista Forbes de los 100 españoles más creativos**

JESÚS SÁNCHEZ: **¿Por qué puede ser necesaria una tercera dosis de la vacuna contra la COVID-19?**

●	PORTADA
●	Índice
●	2 Créditos
●	4 Nota de los editores
●	5 TRIBUNA
●	6 PANORAMA
●	6 Inmunoensayo
●	11 INVESTIGACIÓN
●	11 Visión del autor
●	13
●	15
●	17
●	19 CLÍNICA
●	19 Casos Clínicos
●	23 DOCENCIA
●	23
●	26
●	27
●	28 DIVULGACIÓN
●	28
●	29
●	33 Tira cómica

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI,

nos complace ofreceros el tercer número del año, en que traemos actualidad inmunológica que esperamos sea de vuestro interés.

En la sección de **Tribuna** Carmen Cámara da la bienvenida a la nueva sección de la SEI para jóvenes y nos presenta lo que será el primer curso de invierno de inmunología de la SEI, el A-Wish (Alicante-Winter-Immunology-Symposium in Health). Encontraréis que en la sección de **Panorama** damos una visión rompedora del papel que juegan los eritrocitos sobre la regulación e iniciación de la respuesta inmunitaria. Los eritrocitos de vertebrados son células completas y pueden incluso fagocitar. Por contra, en el caso concreto de los mamíferos estos no poseen núcleo u orgánulos y por consiguiente siempre se les ha considerado poco relevantes para el sistema inmunitario, más allá del transporte de inmunocomplejos. Pero la realidad es mucho más compleja y la infección por coronavirus nos está ayudando a entender su verdadero papel inmunitario.

En la sección '**visión de autor**' de este número de la revista vemos sendos avances en nuestro empeño de generar vacunas eficientes. Por un lado, el grupo del Dr. Palomares se centra en la protección frente a reacciones alérgicas basándose en la inducción de tolerancia y, por otro lado, el grupo de Nacho Aguilo, presenta la inducción de inmunidad entrenada como una protección longeva frente a la tuberculosis. Además, el grupo de Eloisa Jantus nos muestra el valor clínico del estudio del repertorio del TCR en pacientes con cáncer de pulmón. Por último, el grupo de Aránzazu Cruz revisa últimos avances en nuestro conocimiento de las células linfoides innatas y su función en la regulación de la interacción Patógeno Hospedador.

En el apartado **Docencia** presentamos una actividad de innovación docente basada en la adaptación del videojuego Among Us, que simula el funcionamiento del tradicional juego de cartas Policías y Ladrones. Por otro lado, una reseña del libro "Inmunología desinflamada. Una introducción al sistema inmunitario y sus patologías" de Jorge Laborda, un libro esencial para aquellos estudiantes que se vayan a sumergir en la Inmunología. Finalmente, una reseña del libro de nuestra compañera África González, "Inmuno Power: Conoce y fortalece tus defensas", que consigue con gran rigurosidad y sentido del humor responder a las principales cuestiones en torno a esta materia, acercando magistralmente la Inmunología a todos los públicos.

En el apartado de **Divulgación** os presentamos una organización de pacientes afectados por covid persistente con el objetivo de dar informar y de brindar la posibilidad de tener un apoyo a través del diálogo entre sus miembros. Por otro lado, la inmunología se viste de gala y dos de nuestros socios han aparecido en la lista Forbes de "Los 100 españoles más creativos en el mundo de los negocios". Estos inmunólogos tan influyentes son Alfredo Corell y Eduardo López Collazo. Desde aquí les felicitamos y agradecemos su labor por informar de forma tan veraz a la sociedad y al este respecto, Manel Juan, Carlos del Fresno y José Carlos Armario, nos hacen una semblanza de sus trayectorias y de la importancia de su trabajo.

Esperamos disfrutéis de todos los contenidos del presente número.

LOS EDITORES



CARMEN CÁMARA Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Estimados compañeros,
Llega un nuevo número de la revista para cerrar el año y nos pilla a todos los miembros de la Junta Directiva organizando con ilusión lo que queremos que sea la Escuela de Invierno de la SEI. Este año es la primera edición de nuestro A-Wish (Alicante-Winter-Immunology-Symposium in Health) que se celebrará los días 1 y 17 de diciembre en Alicante. Este simposio se organiza bajo un Convenio Marco que se ha firmado entre nuestra Sociedad y la Universidad de Alicante, con la intención de promover los cursos y la investigación en Inmunología.

El tema de esta primera edición lo hemos dedicado como no podía ser de otra manera a lo que ha constituido el mayor logro científico del año, las vacunas para SARS-Cov2 que son las que están consiguiendo que poco a poco le vayamos plantando cara a esta fatídica pandemia. Estamos muy contentos con el programa, cuenta con los máximos expertos nacionales en desarrollo de vacunas ante SARS-Cov2: Manuel Esteban, Luis Enjuanes y Vicente Larraga como ejemplo de vacunas en desarrollo en el CSIC y Elia Torroella Busquets como representante de Hipra, la primera vacuna española que previsiblemente llegará a comercialización. También se hablará de otros modelos de vacuna internacionales, tanto comercializados (Pfizer o Moderna) como en desarrollo, como el proyecto de Adolfo García Sastre con desarrollo en huevo que supondría una buena estrategia para vacunar países en desarrollo.

Además de hablar sobre vacunas, hemos querido realizar un especial hincapié en la valoración de la respuesta inmunitaria tanto a la enfermedad como a las pautas vacunales recibidas, dado que es un papel que debe recaer directamente sobre nuestros asociados tanto en hospitales como en centros de investigación. Para ello hemos conseguido contar con ponentes internacionales líderes de opinión en este apartado como son Alessandro Sette, Antonio Bertoletti, Miriam Merad, Alba Grifoni y Nina Le Bert. Esperamos que el programa satisfaga a todos nuestros asociados.

Este A-Wish es nuestro proyecto de fin de año, pero en paralelo seguimos trabajando en las distintas problemáticas que van surgiendo en el día en día en nuestra Especialidad, como por ejemplo, los problemas de desabastecimiento de plasma para la fabricación de inmunoglobulinas policlonales intravenosas y subcutáneas. Se están llevando varias iniciativas tanto con la AEMPS, como con AEDIP y otras sociedades científicas para minimizar el impacto de la carestía actual y sobre todo para prevenir que este hecho se cronifique o se repita.

Acabo dando la bienvenida al nuevo grupo joven de la SEI, recién constituido y que esperamos que sea un revulsivo y un empuje para todos lo que ya vamos cumpliendo años.

Un abrazo para toda la Comunidad SEI

CARMEN CÁMARA
Junta Directiva





Nuevas implicaciones de los eritrocitos en la respuesta inmunitaria y su influencia en la patogénesis de la covid-19



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,
Universitat Politècnica de València

Introducción

Clásicamente, los eritrocitos al ser células carentes de orgánulos y de información genética, se han considerado como meras bolsas lipídicas conteniendo hemoglobina e implicadas solamente en el transporte de gases por la sangre. Pero, para los inmunólogos son mucho más que células imprescindibles para la respiración, pues existe un gran vínculo entre los componentes del sistema inmunitario y los glóbulos rojos de la sangre. Y que viene de lejos, pues es bien sabido que los eritrocitos, junto con neutrófilos, monocitos, ciertos linfocitos, los podocitos del glomérulo renal y los nervios periféricos, expresan el receptor 1 del complemento (CR1, CD35). Este receptor, además de actuar como inhibidor del complemento y proteger nuestras propias células, es el fundamento de la adherencia inmunológica y la base para la eliminación de patógenos inmovilizados formando inmunocomplejos en su tránsito por el bazo y el hígado. Así, este CR1 es eliminado junto con el inmunocomplejo opsonizado, sin dañar al eritrocito. De hecho, dada la importancia del proceso, sobreexpresiones, polimorfismos u otras alteraciones de CR1 están claramente implicadas en la severidad del lupus eritematoso sistémico. Además, como dato curioso, este CR1 es el responsable de las famosas rosetas de hematíes y que han sido tan importantes para el laboratorio de inmunología y que *in vivo* sirven para acelerar la destrucción de patógenos por los macrófagos. También ese CR1 es la puerta de entrada del *Plasmodium falciparum* al eritrocito y, además, contribuye a la patogénesis cerebral de la malaria.

El segundo vínculo entre sistema inmunitario y los eritrocitos es por el reciclado de los valiosos componentes citosólicos de los mismos, a saber, el hierro y el grupo hemo. En él participan los macrófagos de la trama retículoendotelial, principalmente los del bazo e hígado. El macrófago fagocita a los hematíes defectuosos, dañados o sencillamente senescentes (la vida media son de 120 días) y facilita que la transferrina lleve al hierro a la médula ósea para hacer viable la eritropoyesis. Así mismo, el metabolismo intracelular de la hemoglobina en el macrófago produce valiosos aminoácidos, pero también, al despojarse el grupo hemo del hierro, una enzima con actividad oxigenasa lo convierte en biliverdina y posteriormente una reductasa la transforma en bilirrubina, que unida a la albúmina llegará al hígado para formar parte de las sales biliares y sus funciones asociadas.

Pero, este dogma de la fisiología de considerar a los hematíes como carentes de actividad por si mismos está cambiando pues cada vez se les están atribuyendo nuevas funciones y, como no podía ser de otra forma, se les están atribuyendo otros roles muy importantes en la modulación de la respuesta inmunitaria. Y mucho de este cambio viene de la mano, como no, de la infección por coronavirus. Para que nos hagamos una idea de lo importante que puede ser para el organismo, tengamos en cuenta que los eritrocitos son el tipo de célula más abundante en el cuerpo humano, con un número de entre 20 y 30 billones y que representa casi el 70 u 80% del recuento total de células en el adulto medio.

Una pincelada evolutiva

Para empezar, desde una perspectiva evolutiva la participación de los eritrocitos humanos en la inmunidad innata no debería sorprender, ya que los eritrocitos nucleados de aves, anfibios y peces participan activamente en la respuesta inmunitaria a través de la producción de citocinas, regulación positiva de los genes de respuesta viral y secuestro de patógenos a través de la unión a su superficie o incluso la fagocitosis. Pero es importante destacar que los mamíferos son los únicos vertebrados cuyos eritrocitos están enucleados en su estado maduro. La extrusión del núcleo y otros orgánulos se produce a través de una serie de etapas complejas, que incluyen la condensación de cromatina y la mitofagia. Se cree que la pérdida del núcleo eritroide ha facilitado la adaptación de los mamíferos a una tierra con menores presiones parciales de oxígeno, ya que permitió que los eritrocitos se especializaran aún más para un intercambio de gases eficiente, pues las demandas metabólicas de la endotermia son altísimas. Veamos las consecuencias: la delección de núcleos y orgánulos en eritrocitos maduros puede haber permitido un aumento de la relación área de membrana y volumen celular, lo que facilita una mayor eficiencia de intercambio de gases; permitió portar una mayor cantidad de hemoglobina dentro de la celular; proporcionó una mayor flexibilidad al eritrocito y una capacidad mejorada para atravesar pequeños capilares.

De acuerdo con esta idea, los eritrocitos son comparativamente más grandes en organismos ectotérmicos como peces y reptiles. Debido a que la endotermia surgió por separado en los linajes de aves y mamíferos, tal vez sea de esperar que la acompañen conjuntos alternativos de adaptaciones fisiológicas. Eso sí, esta simplificación estructural hace que las vidas medias de los eritrocitos con núcleo sean entre 4 y 12 veces superiores.

El eritrocito de mamífero y la inflamación

A pesar de la eliminación de orgánulos durante la eritropoyesis y la posterior incapacidad para realizar la transcripción y traducción, los eritrocitos de mamíferos conservan la capacidad de interactuar con moléculas inflamatorias endógenas y exógenas en la sangre. Las investigaciones de la última década demuestran que, al igual que sus contrapartidas evolutivas, estas células conservan la capacidad de unirse e interactuar con quimiocinas, ácidos nucleicos y patógenos, regulando y modulando así las respuestas inmunitarias. Los componentes internos de los eritrocitos, como la hemoglobina y el hemo, también son facetas formidables de la inmunidad innata, capaces de generar especies reactivas de oxígeno (ROS) antimicrobianas para defenderse de los microbios hemolíticos invasores y promover respuestas patológicas inflamatorias y autoinmunes.

La implicación de la formación de rosetas de los eritrocitos de aves contrasta fuertemente con el de los eritrocitos humanos y, como ejemplo, la infección por *Plasmodium falciparum*. La formación de rosetas en este contexto se caracteriza no como un mecanismo de defensa del huésped humano, sino más bien como un mecanismo de virulencia del parásito de la malaria.

Finalmente, la participación de los eritrocitos en las interacciones huésped-patógeno puede hacerlos de importancia crucial en el contexto de sepsis y choque séptico, un estado de respuesta del huésped desregulada a la infección donde el cuerpo está abrumado por endotoxinas y otros mediadores inflamatorios. Es probable que una comprensión más profunda de la función de los eritrocitos sea vital para dilucidar las formas en que estas células contribuyen a la patogénesis de una variedad de enfermedades agudas y crónicas.

La interacción entre macrófagos y eritrocitos es más compleja de lo que parec

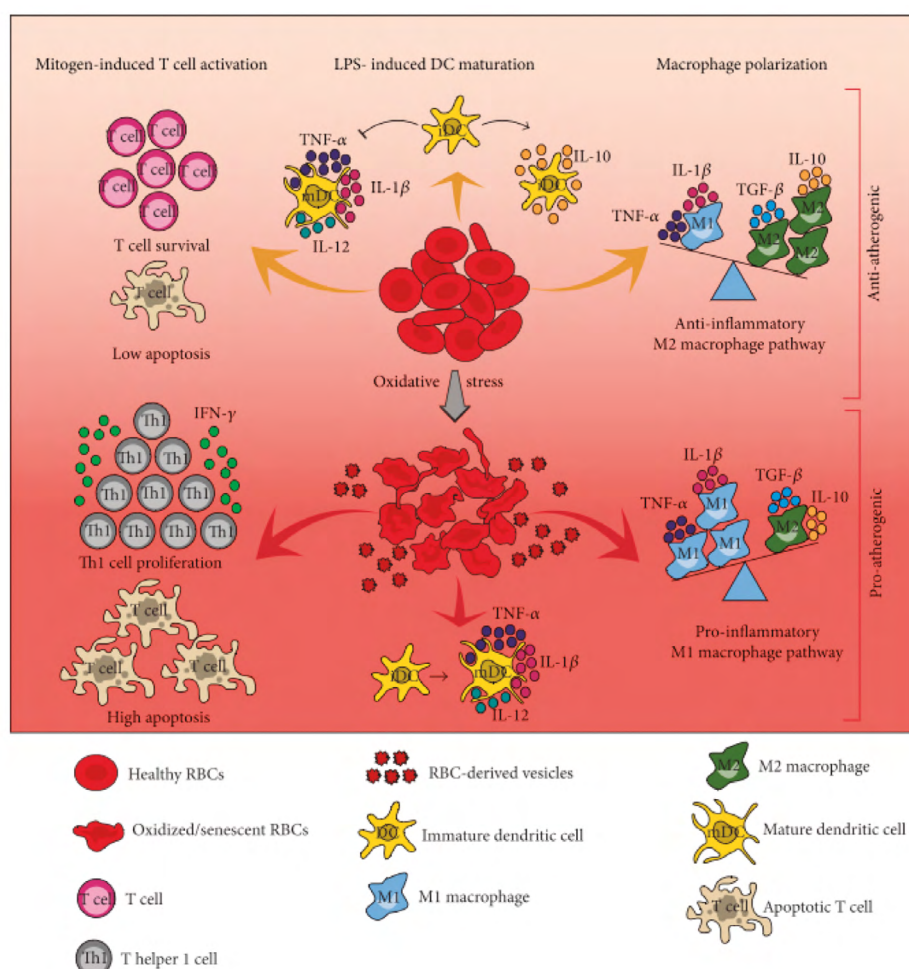
Los macrófagos no solo controlan la funcionalidad de los eritrocitos, sino la vida media, su reciclado y captan los antígenos que ellos presentan de alguna forma. Además, los macrófagos presentes en la médula ósea son en parte responsables de una correcta eritropoyesis. Cada hora producimos alrededor de 10^{10} hematíes y los macrófagos no sólo fagocitan los núcleos expulsados de las células rojas de la sangre, sino que participan también activamente y regulando el proceso. La interacción célula a célula mediante moléculas de adhesión va a ser muy importante para el mantenimiento de las llamadas islas

eritroblásticas en la médula ósea. Pero la liberación de citocinas va a ser crucial para la homeostasis de ese microambiente y las relaciones entre macrófagos y progenitores. En este sentido, los eritroblastos secretan factores eritropoyéticos positivos como PGF, VEGF, mientras que los macrófagos regularían negativamente el proceso liberando IL-6, TNF- α , TGF- β e IFN- γ . Esta retroalimentación parece bastante obvia, si el macrófago fagocita muchos núcleos, será que la eritropoyesis va a toda máquina y lo más conveniente será reprimirla un poco.

Patógenos sobre los eritrocitos

Existe un amplio espectro de parásitos que invaden específicamente los eritrocitos de los vertebrados, causando un conjunto diverso de enfermedades en el organismo huésped. Los reptiles son el grupo más afectado por la variedad de parásitos conocidos del linaje de los protozoos además de otros procariotas y virus. A excepción de la biología de las especies de *Plasmodium*, donde se conocen más de 200 y casi la mitad de estas especies se dirigen a los lagartos, hay una laguna significativa de conocimiento sobre muchas de las patologías relacionadas con los eritrocitos y sus patógenos.

Lo que sí que conocemos bien son las bacterias hemolíticas, que quieren robarle al organismo el preciado cargo que portan los hematíes, principalmente el hierro. En respuesta, la hemoglobina del huésped proporciona un contraataque pues las proteasas extracelulares de las bacterias rompen ésta en péptidos que generan ROS con papel bactericida. Además, se ha visto que las subunidades α y β de la hemoglobina contienen sitios de unión de alta afinidad para LPS y que estimula la actividad redox



Intercambio cruzado entre hematíes y sistema inmunitario. (Creative commons)

Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 616834, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/616834>

de los péptidos generados y conduce a la producción de radicales libres antimicrobianos. Por último, se ha demostrado que la presencia de hemoglobina junto con LPS mejora la unión de los macrófagos a la toxina y amplifica en estos la producción de citocinas.

El papel paradójico de los eritrocitos y las especies reactivas de oxígeno

En condiciones fisiológicas, los glóbulos rojos van muy bien equipados de maquinaria antioxidante, como el glutatión reducido, la tioredoxina, el ácido ascórbico y la vitamina E, de forma que actúan como captadores circulantes de ROS y nitrógeno generadas en la vasculatura. Pero, por contra, si los glóbulos rojos cruzan un tejido donde tiene lugar una producción intensa de ROS se puede invertir su papel. El estrés oxidativo causa una plétora de cambios en los glóbulos rojos entre los que se encuentran el reordenamiento y oxidación del citoesqueleto y la pérdida de asimetría de lípidos. Estas células se vuelven más rígidas y, por lo tanto, se lisan más fácilmente liberando hemoglobina, grupo hemo-Fe, hierro y otras especies citotóxicas en la vasculatura. Todas estas moléculas son potentes oxidantes y fuentes de radicales y son capaces de activar de forma proinflamatoria las células inmunitarias innatas y las células endoteliales mismas. Por si fuera poco, se producen alteraciones en proteína banda 3 que asemejan un estado senescente en los eritrocitos favoreciendo la equinocitosis y eritrofagocitosis por los macrófagos. Aún más, la pérdida de glicoforina A y la translocación de la fosfatidilserina conduce a la eferocitosis de los hematíes.

Una nueva forma de matar y presentar antígenos

Algunas especies de *Staphylococcus* y *Propionibacterium* se anclan a la membrana de eritrocito mediante interacciones electrostáticas y mueren mediante un proceso inducido por los hematíes, denominado oxicitosis. Brevemente, es un mecanismo de muerte generado por la liberación de oxígeno molecular por la oxihemoglobina. Las bacterias destruidas continúan pegadas a la membrana y son transportadas a los órganos linfoides secundarios de forma segura, donde son fagocitados por células presentadoras de antígenos sin dañar a los mismos glóbulos rojos. El proceso es tan relevante para la inmunidad innata que las formas más importantes que tiene para eliminar patógenos es la fagocitosis en los tejidos y la oxicitosis en la sangre periférica. Recuerda en cierta medida al receptor de patrones DC-SIGN en las células dendríticas. De hecho, la biotecnología ha desarrollado estrategias biomimética que convierten a los eritrocitos en portadores encapsulados mediante adsorción u otro tipo de interacciones de fármacos, proteínas o nanopartículas.

Implicación de los eritrocitos en diversas patologías

La eritropoyetina (EPO) es la hormona que estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea y ahora sabemos que tiene una influencia muy importante en la inflamación. Además de los progenitores eritroides, otros leucocitos presentan el receptor de la EPO (EPOR) cuya función era una auténtica incógnita hasta hace una década. La señalización a través de EPOR produce una disminución de NF- κ B por lo que no solo se reduce la inflamación sino también la liberación de todo tipo de citocinas. Ello es un arma de doble filo pues en procesos donde la inflamación subyacente está implicada en la patología, la administración de EPO podría ayudar a controlar la progresión de la misma, eso sí, aumentando el hematocrito del enfermo. Por contra, en otros procesos infecciosos hemolíticos, la secreción renal de EPO podría agravar la situación del paciente.

Aunque la hemoglobina puede conferir protección antimicrobiana en condiciones homeostáticas, en presencia de LPS, lo que en realidad estimula es la producción de TNF- α de los macrófagos y desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias. Es probable que estos efectos sean atribuibles a la capacidad de la globina para eliminar el exceso de hemo libre durante la endotoxemia. El grupo hemo también se ha caracterizado in vitro como una potente señal de peligro, capaz de activar la expresión mediada por NF- κ B de proteínas proinflamatorias (IL-1 y TNF- α) y generación de ROS intracelulares. Además, el grupo hemo libre es un activador independiente de TLR4, que en los macrófagos subsecuentemente estimula la secreción de TNF- α , ROS y leucotrienos. Si el grupo hemo se localiza en el hígado, también induce la liberación de la alarmina HMGB1 de los núcleos de hepatocitos.

En otro orden de cosas, los eritrocitos también se anclan en las placas de ateroma. Allí se rompen y contribuyen a la inestabilidad de la misma, no solo por los depósitos de los lípidos de su membrana sino a la dañina oxidación de las lipoproteínas merced a su hemoglobina liberada y rica en oxígeno. Sabemos que los lípidos oxidados son reconocidos por scavenger receptors y promueven el ambiente inflamatorio.

La implicación en la infección por SAR-CoV-2

Los niveles elevados de DNA libre o de promotores ricos en CpG o del mismo DNA mitocondrial es una marca constitutiva de infección o del propio daño tisular (inflamación estéril). De hecho, estos patrones o alarmas activan a los macrófagos que fagocitan más intensamente a los eritrocitos y se han asociado con la anemia observada en casos de sepsis, neumonía, malaria o infecciones graves. El grupo de Mangalmurti recientemente ha demostrado que los eritrocitos al expresar altos niveles de TLR9 funcionarían también como basureros y eliminan ácidos nucleicos libres, haciendo desaparecer estas señales inflamatorias. Este efecto es especialmente relevante en el tejido pulmonar lo que dificulta el proceso inflamatorio, favoreciendo la homeostasis del sistema inmunitario. El mismo grupo demuestra este año en un artículo en *Sci. Transl. Med.* que en la covid-19, un déficit de esta función sería un factor más propio del huésped que agravaría la sintomatología de la enfermedad. Hallaron que el DNA mitocondrial unido a glóbulos rojos estaba elevado en individuos con neumonía viral y sepsis secundaria a la enfermedad por coronavirus y se asoció con anemia y gravedad de la enfermedad.

Por lo tanto, gracias al TLR9 los glóbulos rojos funcionarían como auténticos centinelas inmunes durante los estados patológicos. Este mecanismo inmunitario innato puede ser tanto beneficioso en la eliminación de los glóbulos rojos dañados, como que probablemente contribuya a la inflamación sistémica y al desarrollo de anemia durante estados patológicos en los que el DNA libre de células está elevado.

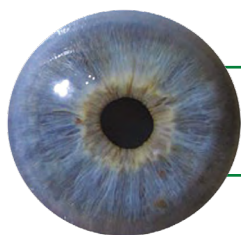
Corolario

Durante mucho tiempo se asumió que los glóbulos rojos eran portadores inertes de oxígeno, pero están emergiendo como importantes moduladores de la respuesta inmunitaria innata. Dependiendo de las condiciones del microambiente, los eritrocitos pueden promover la activación inmunitaria o mantener su quiescencia. Dado el éxito limitado de las terapias inmunomoduladoras en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tal vez incidir sobre los eritrocitos sea una alternativa en la busca de tratamientos que mitiguen o controlen estas enfermedades.

NOTAS Y REFERENCIAS

- 1 Lam, L. K. M., Murphy, S., Kokkinaki, et al. (2021). DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. In *Sci. Transl. Med* (Vol. 13).
- 2 de Back, D. Z., Kostova, E. B., van Kraaij, M., van den Berg, T. K., & van Bruggen, R. (2014). Of macrophages and red blood cells; A complex love story. In *Frontiers in Physiology: Vol. 5 JAN*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00009>
- 3 Anderson, H. L., Brodsky, I. E., & Mangalmurti, N. S. (2018). The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity. *The Journal of Immunology*, 201(5), 1343–1351. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800565>
- 4 Ukidve, A., Zhao, Z., Fehnel, A., Krishnan, V., Pan, D. C., Gao, Y., Mandal, A., Muzykantov, V., & Mitragotri, S. (n.d.). Erythrocyte-driven immunization via biomimicry of their natural antigen-presenting function. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002880117/-/DCSupplemental>
- 5 Morera, D., & MacKenzie, S. A. (2011). Is there a direct role for erythrocytes in the immune response? In *Veterinary Research* (Vol. 42, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-89>
- 6 Buttari, B., Profumo, E., & Riganò, R. (2015). Crosstalk between red blood cells and the immune system and its impact on atherosclerosis. In *BioMed Research International* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/616834>
- 7 Stosik, M., Tokarz-Deptuła, B., Deptuła, J., & Deptuła, W. (2020). Immune Functions of Erythrocytes in Osteichthyes. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01914>





Visión del autor

J Allergy Clin Immunol. 2021 Jun 18:S0091-6749(21)00968-4

Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring

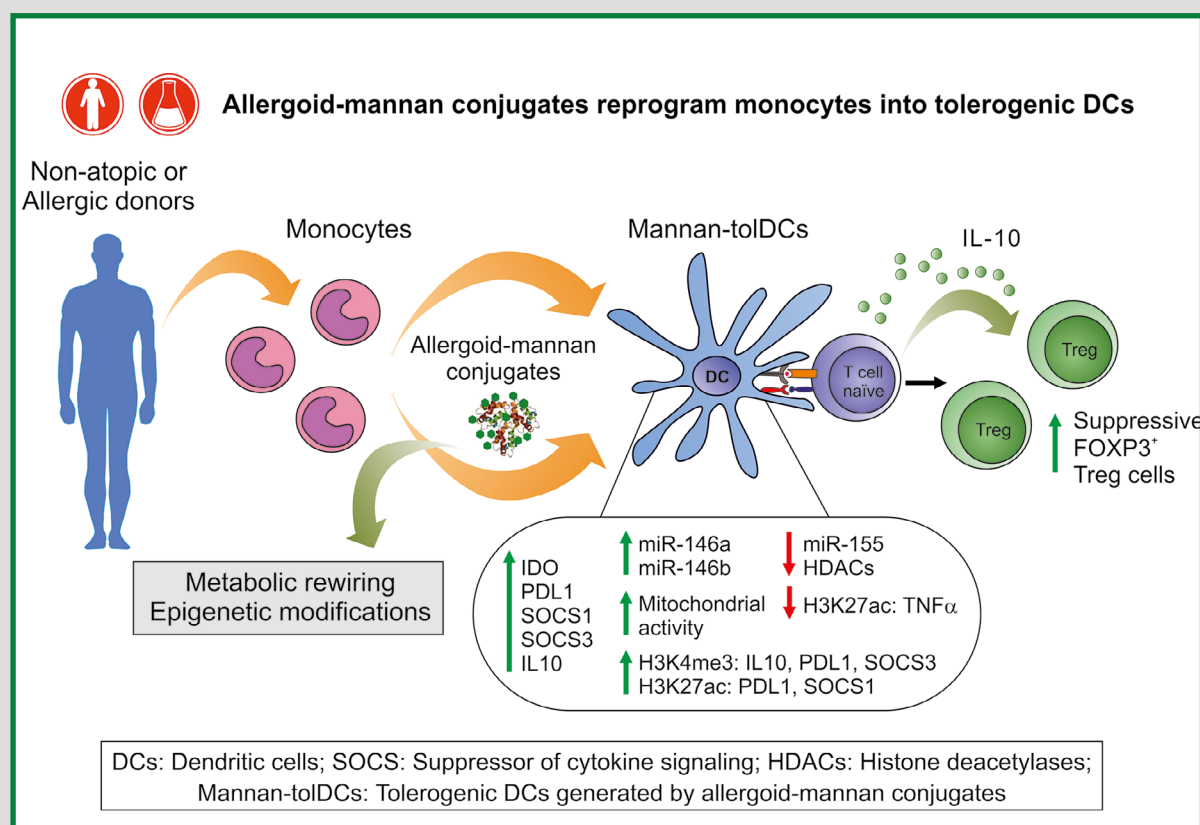
Cristina Benito-Villalvilla¹; Mario Pérez-Diego¹; Alba Angelina¹; Kai Kisand²; Ana Rebane²; José Luis Subiza³; Oscar Palomares¹

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Chemistry, Complutense University, Madrid, Spain

²Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Estonia; ³Inmunotek, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.012

Allergen-specific immunotherapy (AIT) is currently the only disease-modifying treatment with potential curative capacity for allergy. Glutaraldehyde-polymerized allergoids conjugated to nonoxidized mannan (Allergoid-mannan conjugates) are next-generation vaccines for AIT being currently assayed in phase 2 clinical trials. Allergoid-mannan conjugates target dendritic cells (DCs) and generate functional



forkhead box P3 (FOXP3)⁺ regulatory T (Treg) cells, but their capacity to reprogram monocyte differentiation remained unknown. Therefore, we decided to study whether allergoid-mannan conjugates could reprogram monocyte differentiation into tolerogenic DCs and the underlying molecular mechanisms. For that, we purified monocytes from nonatopic donors and allergic subjects, differentiated them in the presence or absence of the vaccine and studied the underlying epigenetic and metabolic reprogramming events taking place in the assayed conditions.

As shown in the graphical abstract, we observed that monocyte differentiation from non-atopic and allergic subjects into DCs in the presence of allergoid-mannan conjugates yields tolerogenic DCs (Mannan-DCs) characterized by a lower cytokine response to LPS stimulation, a higher expression of the tolerogenic molecules *PDL1*, *IDO*, *SOCS1*, *SOCS3* and *IL10*, and a higher capacity to induce functional FOXP3⁺ Treg cells than conventional DCs. Mannan-DCs shift their metabolism from Warburg Effect and lactate production towards a higher mitochondrial oxidative phosphorylation, and display epigenetic reprogramming with lower levels of histone deacetylases genes (HDACs), specific histone marks within tolerogenic loci, higher expression of the anti-inflammatory miRNA-146a/b and lower expression of the pro-inflammatory miRNA-155. This study shed light into the capacity of allergoid-mannan conjugates, a novel AIT vaccine, to induce a tolerized innate memory state in human DCs, which might well pave the way for the design of new generation therapies and vaccines for allergy and other immune-mediated diseases.



Por CRISTINA BENITO-VILLALVILLA

Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Chemistry,
Complutense University, Madrid, Spain
cribenit@ucm.es

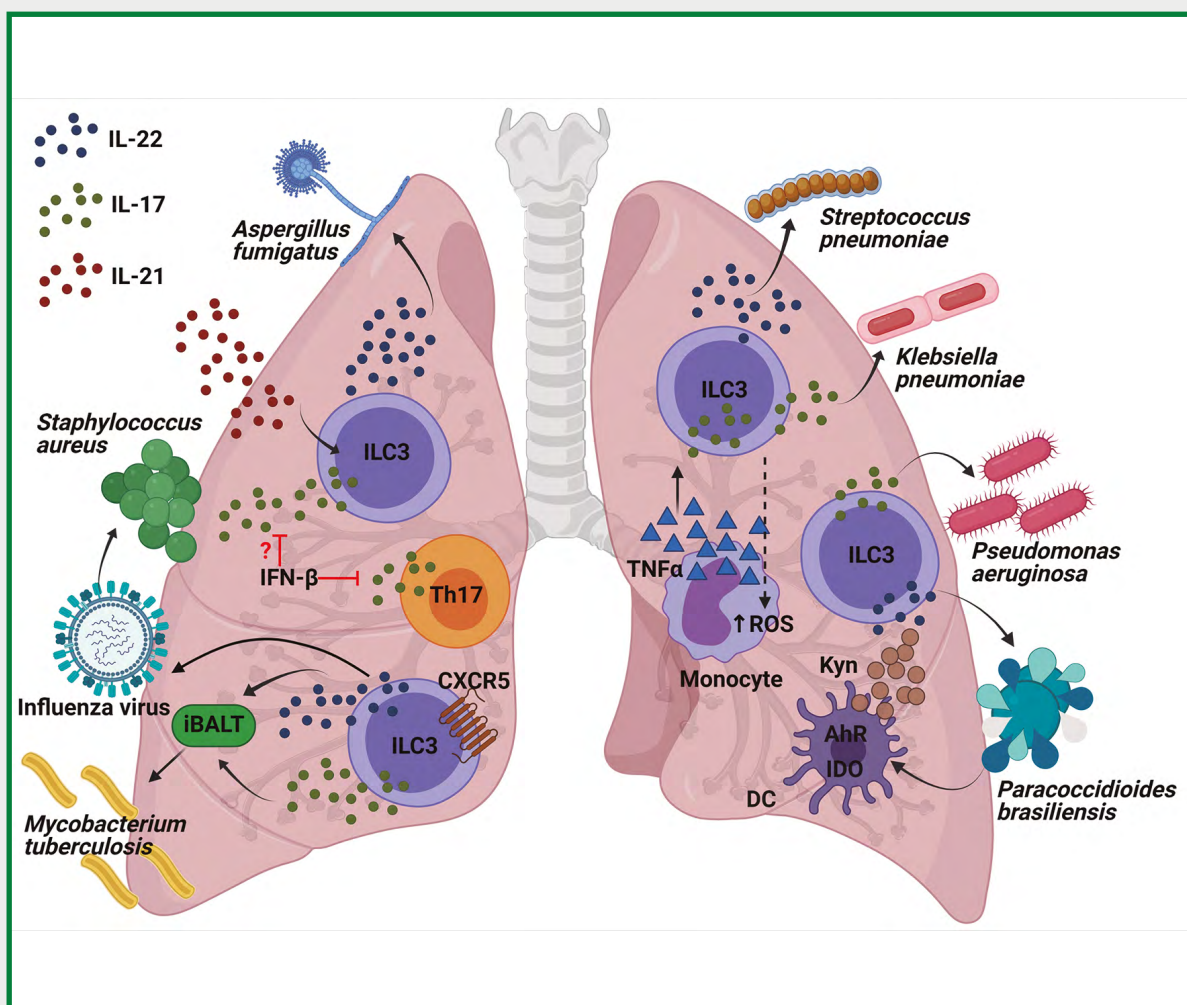


Type 3 Innate Lymphoid Cells as Regulators of the Host-Pathogen Interaction

Ana Valle-Noguera[†], Anne Ochoa-Ramos[†], María José Gómez-Sánchez, Aranzazu Cruz-Adalia*

Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; 12 de Octubre Instituto de investigación (i+12), Madrid, España
doi: 10.3389/fimmu.2021.748851

Las células linfoides innatas de tipo 3 (ILC3) se han descrito y caracterizado en todo el organismo como células residentes de tejido, sobre todo en las barreras primarias como la piel, el intestino, los pulmones y especialmente en las mucosas. Una parte importante de la investigación se ha centrado en su función en la defensa contra los patógenos, principalmente los extracelulares, siendo el intestino el órgano más estudiado. Sin embargo, algunos descubrimientos recientes en este campo han desvelado su actividad en otros órganos, combatiendo patógenos intracelulares y parásitos e incluso como parte de la respuesta a los virus. Mayoritariamente esta defensa contra los patógenos se hace a través de la liberación de citoquinas, ampliamente descrita actualmente. Esta revisión aborda los últimos estudios sobre las ILC3 en la liberación temprana de citoquinas en varios



órganos del cuerpo en ratones y humanos, en particular la secreción de IL-17 e IL-22, y su papel en la respuesta temprana a una amplia gama de patógenos. Además, destaca las nuevas vías moleculares que se han descrito recientemente para las diferentes funciones que desempeñan las ILC3 en cada órgano; esto hace que sea una herramienta útil para seguir investigando en este campo. Es importante destacar que la metodología empleada para estudiar los mecanismos moleculares implicados en la función de las ILC3 durante las infecciones in vivo conlleva la generación de ratones transgénicos condicionales, generalmente en células que expresan ROR γ t, y para evitar la contribución de las células T, estos ratones se cruzan con ratones Rag $^{-/-}$. En consecuencia, se ha estudiado la función de las células que expresan ROR γ t, que incluyen no sólo las ILC3 Nkp46+ o las Nkp46- sino también las células Lti, en ratones inmunocomprometidos. Por lo tanto, la presente revisión intenta ofrecer una visión general de la función de las ILC3 en las infecciones centrándose en su actividad específica en diferentes órganos.



POR ANA VALLE Y ANNE OCHOA

Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid;
12 de Octubre Instituto de investigación (i+12), Madrid, España



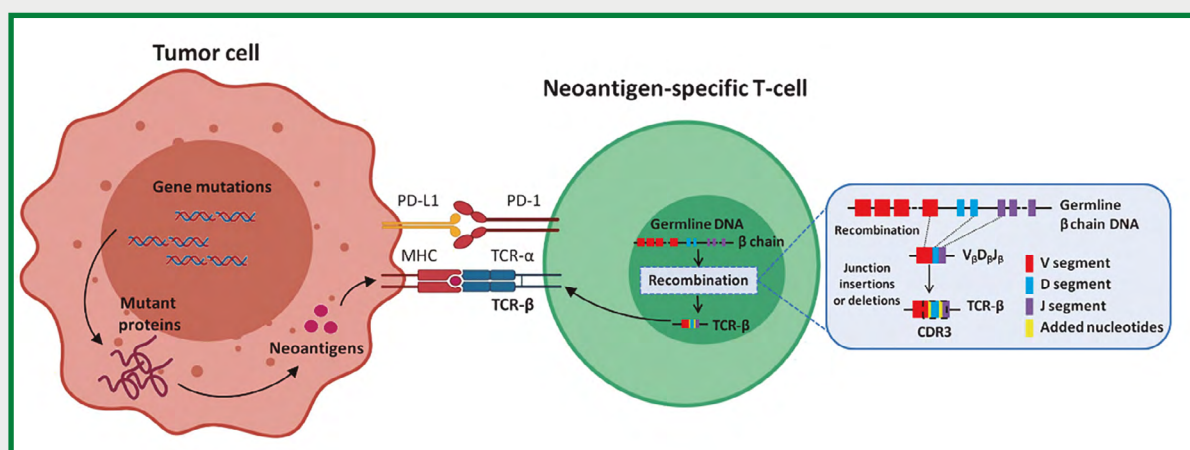
Characterization of Circulating T Cell Receptor Repertoire Provides Information about Clinical Outcome after PD-1 Blockade in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients

Ning Dong¹, Andrea Moreno-Manuel^{1,2}, Silvia Calabuig-Fariñas^{1,2,3,4}, Sandra Gallach^{1,2,3}, Feiyu Zhang¹, Ana Blasco^{2,3,5}, Francisco Aparisi⁶, Marina Meri-Abad⁵, Ricardo Guijarro^{2,3,7,8}, Rafael Sirera^{2,3,9}, Carlos Camps^{1,2,3,5,10}, and Eloísa Jantus-Lewintre¹

¹Molecular Oncology Laboratory, Fundación Investigación, Hospital General Universitario de Valencia, 46014 Valencia, Spain; ²Unidad Mixta TRIAL, Centro Investigación Príncipe Felipe—Fundación Investigación, Hospital General Universitario de Valencia, 46014 Valencia, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer, CIBERONC, 28029 Madrid, Spain; ⁴Department of Pathology, Universitat de València, 46010 Valencia, Spain; ⁵Department of Medical Oncology, Hospital General Universitario de Valencia, 46014 Valencia, Spain; ⁶Department of Medical Oncology, Hospital General de Requena, 46340 Valencia, Spain; ⁷Department of Surgery, Universitat de València, 46010 Valencia, Spain; ⁸Department of Thoracic Surgery, Hospital General Universitario de Valencia, 46014 Valencia, Spain; ⁹Department of Biotechnology, Universitat Politècnica de València, 46022 Valencia, Spain; ¹⁰Department of Medicine, Universitat de València, 46010 Valencia, Spain

<https://doi.org/10.3390/cancers13122950>

Immune checkpoint blockers (ICBs) have demonstrated durable anti-tumor responses in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Despite progress in development of predictive biomarkers, such as PD-L1 expression, tumor mutational burden (TMB), or microsatellite instability-high/deficient mismatch repair (MSI-H/dMMR), there is still an urge for a better selection of patients that will benefit from the blockade of PD-1/PD-L1 axis. Among others, T cell profiling may have great relevance since it is closely related to the presence of tumor neoantigens.



Neoantigens are mutant proteins generated by a variety of non-synonymous genetic alterations of tumor cell genomes. After being processed within the tumor cell and presented by the major histocompatibility complex (MHC) molecules, neoantigens can be captured and recognized by specific T cell receptors (TCR) via TCR/peptide/MHC interactions. In this scenario, TCR repertoire study may allow a more accurate approach and opens a new possibility for a more selective and effective biomarker assessment.

This study aimed to explore minimally invasive approaches to characterize circulating TCR beta chain (TCR- β) repertoire in a cohort of advanced NSCLC patients treated with first-line pembrolizumab. Peripheral blood samples were obtained at two time points: i) pretreatment (PRE) and ii) first response assessment (FR). Next-generation sequencing (NGS) was used to analyze the hypervariable complementary determining region 3 (CDR3) of TCR- β chain. Richness, evenness, convergence, and Jaccard similarity indexes plus variable (V) and joining (J)-gene usage were studied.

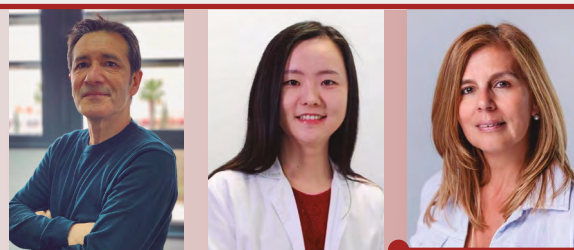
Sequencing data across the CDR3 region of TCR- β of the 52 libraries resulted in a mean of 1,431,317 (552,776 –2,427,120) total productive reads per sample. When performing correlation analysis between TCR characteristics and the clinical variables, we observed that TCR- β richness was significantly lower ($p = 0.040$) in smokers compared with non-smokers. Further study of the correlation with clinical outcomes to anti-PD-1 treatment revealed that increased richness during treatment was associated with durable clinical benefit (DCB; $p = 0.046$), longer progression-free survival (PFS; $p = 0.007$) and overall survival (OS; $p = 0.05$). On the other hand, patients with Jaccard similarity index ≥ 0.0605 between PRE and FR samples showed improved PFS ($p = 0.021$). According to the distribution of the V and J segments of peripheral TCR- β repertoire, we found that TRBV20-1 was the most abundant segment V in our cohort. Furthermore, higher TRBV20-1 PRE usage was associated with DCB ($p = 0.027$). TRBV20-1 frequencies $\geq 9.14\%$ in PRE and $\geq 9.02\%$ in FR significantly increased PFS ($p = 0.025$ and $p = 0.016$) and OS ($p = 0.035$ and $p = 0.018$).

Overall, our results suggest that characterization of blood TCR repertoire provides valuable clinical information using a minimally invasive approach; furthermore, the analysis of TRBV20-1 segment frequencies highly predicts host response and survival in anti-PD-1 treated NSCLC patients.



POR NING DONG, RAFAEL SIRERA Y ELOÍSA JANTUS-LEWINTRE

Hospital General Universitario de Valencia y
Universitat Politècnica de València



Pulmonary BCG induces lung-resident macrophage activation and confers long-term protection against tuberculosis

Elena Mata^{1,2}, Raquel Tarancon^{1,2}, Claudia Guerrero^{1,2}, Eduardo Moreo^{1,2}, Flavie Moreau³, Santiago Uranga^{1,2}, Ana Belen Gomez^{1,2}, Dessislava Marinova^{1,2}, Miriam Domenech^{2,4}, Fernando Gonzalez-Camacho^{2,4}, Marta Monzon⁵, Juan Badiola⁵, Jorge Dominguez-Andres⁶, Jose Yuste^{2,4}, Alberto Anel⁷, Antonio Peixoto⁵, Carlos Martin^{1,2,8}, Nacho Aguilo^{1,2}

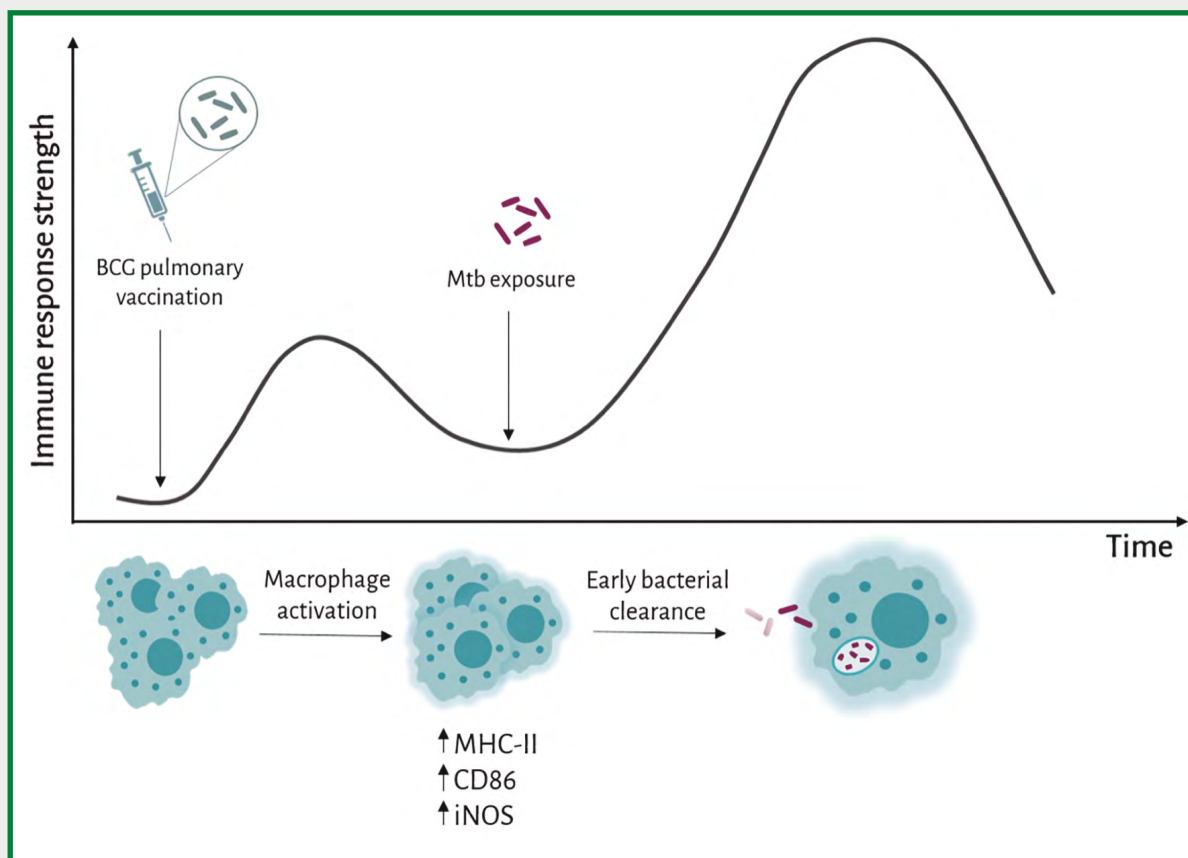
¹Grupo de Genética de Micobacterias, IIS Aragón, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Spain; ²CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ³Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS), Université de Toulouse, CNRS, UPS, Toulouse, France; ⁴Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁵Research Centre for Encephalopathies and Transmissible Emerging Diseases, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain; ⁶Department of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases (RCI), Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, Netherlands; ⁷Grupo Apoptosis, Inmunidad y Cáncer, IIS Aragón, Dpto. Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Fac. Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain; ⁸Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, ISS Aragón, Paseo, Isabel la Católica 1-3, 50009 Zaragoza, Spain.

DOI: 10.1126/sciimmunol.abc2934

El Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) es una vacuna viva atenuada ampliamente utilizada en la prevención de la infección con *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) en aquellas regiones donde la prevalencia es elevada. Sin embargo, la limitada eficacia de esta vacuna frente a la tuberculosis pulmonar, responsable de la transmisión en adultos, hace que el desarrollo de nuevas estrategias de vacunación efectivas se convierta en una necesidad urgente en la lucha contra la tuberculosis. En este contexto, el uso de rutas de vacunación alternativas ha cobrado un renovado interés durante los últimos años, siendo una de las más estudiadas la administración intrapulmonar, cuyo objetivo es mimetizar la vía natural de infección de *M. tuberculosis*.

En este trabajo, hemos estudiado las poblaciones celulares pulmonares infectadas por micobacterias virulentas (Mtb) y atenuadas (BCG) administradas por vía pulmonar en modelo de ratón. Mientras que Mtb presenta una fuerte tendencia a diseminarse desde los macrófagos alveolares (AMs) a otras poblaciones mieloides (principalmente neutrófilos y macrófagos intersticiales), BCG permanece principalmente en los AMs, lo cual favorece su activación. Estos macrófagos preactivados son altamente eficientes en contener la infección por Mtb tras una exposición al patógeno. Además, hemos demostrado que la vacunación pulmonar con BCG es capaz de proteger contra un desafío letal de *Streptococcus pneumoniae*, lo cual sugiere que la activación innata inducida por BCG puede proporcionar protección inespecífica frente a diferentes patógenos respiratorios. Los macrófagos alveolares permanecen activados a largo plazo tras la vacunación, manteniendo su activación una vez que la vacuna ha sido eliminada del pulmón y reaccionando de forma rápida y eficiente ante una exposición posterior a Mtb.

En conjunto, nuestro estudio sugiere que la administración pulmonar de BCG es capaz de inducir una respuesta innata entrenada con rasgos de memoria en los AMs, constituyendo un nuevo potencial mecanismo de protección asociado a la vacunación respiratoria con BCG.



POR ELENA MATA Y NACHO AGUILÓ



Dermatomiositis en paciente con anti-MDA5: presentación de un caso

LAURA CABO¹, ESTHER CARRASCO², FRANCISCO JAVIER CARRETERO³,
ANA CELIA BARNOSI⁴, FRANCISCO JAVIER MUÑOZ⁵

¹UGC Laboratorios, Inmunología, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

²UGC Laboratorios, Inmunología, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

³UGC Laboratorios, Análisis Clínicos, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

⁴Servicio Medicina Interna, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

⁵UGC Laboratorios, Inmunología, Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería, España.

Dirección de trabajo: Hospital Universitario Torrecárdenas. Hermandad Donantes de Sangre S/N. Torrecárdenas. 04009, Almería.

Descripción del caso

Varón de nacionalidad marroquí que ingresa en Medicina Interna para estudio de síndrome constitucional de 8 meses de evolución con cardiomegalia no descrita. Desde octubre de 2020 presenta lesiones en dedos de las manos y cierta intolerancia al frío con cambios de coloración en la piel. Desde enero de 2021 ha presentado un progresivo empeoramiento, hinchamiento de párpados, astenia intensa, pérdida ponderal de 9 Kg, náuseas, vómitos y disfagia a sólidos. En Marruecos es valorado por un médico que inicia tratamiento para tuberculosis (TBC) con Isoniazina/Rifampicina y detectan derrame pericárdico mediante radiografía de tórax. Ante la persistencia y el deterioro sintomático decide trasladarse a España acudiendo al servicio de Urgencias del Hospital Universitario Torrecárdenas desde donde ingresa en Medicina Interna/Infecciosas. Afebril durante todo este período. Revisando su historia clínica nos cercioramos de que el paciente había acudido varias veces por lesiones en las manos siendo derivado a consulta de Dermatología y Reumatología y realizando ciclos cortos de esteroides. Familiares asintomáticos, niega casos de TBC en familia, tampoco otras patologías.

Exploración/Pruebas Complementarias

El paciente se encontraba hipotenso desde su ingreso (TA 85/60).

No se detectan adenopatías en territorios accesibles. No presencia de edemas en miembros inferiores. Eritema en ambos ojos junto con edema y dedos con lesiones vasculíticas y aflamamiento. Lesiones en dorso de

las manos y pulpejos compatibles con posible signo de Gottron.

Análítica de ingreso: Hb: 9.8 gr/dL [13.5-16.5 gr/dL], VCM: 91.2 fL [80-101 gr/dL], Leucocitos 3340/μL [4200-7700/μL], Neutrófilos 72.26% [42-77%], Plaquetas 113.600/μL [150000-450000/μL]. **Bioquímica:** Urea 20 mg/dL [17-43 mg/dL], Creatinina: 0.29 mg/dL [0.67-1.17 mg/dL], Bilirrubina total 0.23 mg/dL [0.3-1.2 mg/dL], LDH: 440 U/L [208-378 U/L]. Ferritina: 1903.5 ng/mL [20-250 ng/mL]. PCR 0.05 mg/dL [0-0.5 mg/dL].

Mantoux e IGRA: Negativos.

Serología SARS-CoV-2: IgM-SARS-CoV2: Negativos. IgG-SARS-CoV2: Positivos. No vacunado previamente. El paciente ha tenido previamente COVID, pero desconocemos cuándo exactamente, ya que no reconoce haber tenido síntomas de la enfermedad.

Pruebas de Imagen:

■ Tomografía computerizada (TC):

TC Cuello: Presencia de pequeñas adenopatías aisladas de 7 mm de eje menor a nivel yugulo-carotideo izquierdo, inespecíficas, con compresión externa sobre yugular externa. Sin evidencia de otras adenomegalias cervicales ni otros hallazgos reseñables.

TC Tórax: Se detecta severo derrame pericárdico de 4 cm de espesor máximo. Pequeñas áreas consolidativas periféricas parcheadas subpleurales en ambos campos pulmonares, inespecíficas, de probable causa inflamatoria/infecciosa. El paciente presenta unos infiltrados pulmonares, los cuales no podemos descartar que sean residuales a enfermedad intersticial tras haber padecido COVID.

TC Abdomen: Hígado, vesícula biliar, vías biliares, bazo, páncreas, suprarrenales y ambos riñones sin hallazgos significativos. Sin evidencia de adenomegalias ni colecciones intra-abdominales. Sin otros hallazgos.

- **Electromiocardiógrama (EMC):** Destaca severo derrame pericárdico de localización posterolateral con difícil acceso y engrosamiento pericárdico. Se realizan pericardiocentesis y biopsia pericárdica para esclarecer el diagnóstico. Se consigue extraer 110mL de líquido serohemático.
 - **Análisis de líquido pericárdico:** BAAR negativo. El análisis citológico revela la presencia de una muestra hemática con escasa celularidad inflamatoria mixta, sin signos de malignidad. Con escasos linfocitos y neutrófilos acompañantes.
- **Electromiograma (EMG):** Hallazgos neurofisiológicos compatibles con afectación miopática generalizada de intensidad leve-moderada en miembros superiores e inferiores, con afectación en musculatura proximal y distal, sin denervación.

- **Tránsito esofágico:** Incoordinación en algunas degluciones con paso de contraste a la vía aérea superior sin producción de tos. Esófago de aspecto normal.
- **Fibrobroncoscopia:** Árbol bronquial izquierdo sin alteraciones endoscópicas hasta límites de visión. Árbol bronquial derecho sin alteraciones destacables. Se toman muestras de broncoaspirado (BAS) para microbiología y citología y lavado broncoalveolar (BAL) para microbiología, inmunología y citología.
 - Lavado broncoalveolar (Citología): - Recuento celular dentro de la normalidad con el siguiente conteo celular porcentual: macrófagos (95%), linfocitos (5%), polimorfonucleares neutrófilos (<1%).
 - Broncoaspirado (Citología): Citología negativa para malignidad (categoría II de la clasificación de Papanicolau): celularidad escamosa de arrastre con celularidad bronquial sin atipia, macrófagos y celularidad inflamatoria mixta acompañante.



Imagen 1. Ulceración cutánea en brazos y manos en paciente con DM. Las lesiones se encuentran atenuadas ya que el paciente ya había comenzado el tratamiento inmunosupresor. (Figura de elaboración propia)

- BAL y BAR: *Serratia marcescens*, tinción de Auramina negativa. PCR CMV negativa, PCR *Pneumocystis jirovecii* negativa.

Autoinmunidad: Anticuerpos antinucleares negativos. Inmunoblot miositis: El paciente es portador del anticuerpo anti-MDA5 que se asocia a dermatomiositis (DM) con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) progresiva. Resto de anticuerpos específicos para miositis: Negativos.

Estudio funcional respiratorio: El estudio funcional respiratorio fue compatible con alteración ventilatoria mixta de predominio restrictivo y grado leve-moderado con afectación de la difusión, compatible con patología pulmonar intersticial.

Diagnóstico Diferencial

- Neoplásico.
- Infiltrados nodulares de origen infeccioso.
- Dermatitis atópica/psoriasis.
- Dermatomiositis.

Juicio Clínico

Dermatomiositis con perfil específico anti-MDA5. Enfermedad Pulmonar Intersticial.

Tratamiento

Al paciente se le administran 5 bolos de metilprednisolona (MTP) y 2 dosis de Rituximab de 1gr asociado a micofenolato de mofetilo 500mg. Buena respuesta clínica y biológica, recuperando casi la totalidad de la fuerza muscular. Biológicamente, se recupera de las citopenias, quedando una anemia moderada de trastornos crónicos y se consigue un descenso progresivo de parámetros de actividad inflamatoria (ferritina y VSG). Actualmente se mantiene desde el punto de vista cardiorrespiratorio. Se encuentra sin disnea a los esfuerzos realizados en el ingreso y se procede al alta.

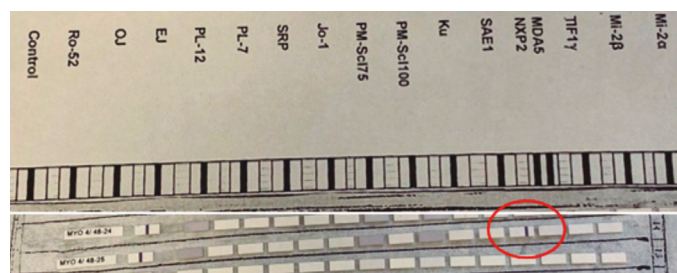


Imagen 2. Inmunoblot con anticuerpos específicos para miositis. El paciente presenta una banda que refleja la presencia de anticuerpos anti-MDA5. (Figura de elaboración propia)

Comentario Final

La DM es una enfermedad infrecuente del tejido conectivo con compromiso primario de piel, músculo y órganos internos. La presencia de anticuerpos específicos (Mi2, TIF1, MDA5, NXP2 y SAE) permite discriminar entre fenotipos clínicos de DM y valorar posibles complicaciones asociadas como compromiso intersticial pulmonar o cáncer, las que determinarán el pronóstico [1]. El autoantígeno reconocido por anti-MDA5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*), estaría involucrado en la respuesta inmune innata antiviral y, en particular, en la ruta del interferón.

Las DM asociadas a este anticuerpo son las de mayor sintomatología sistémica y peor pronóstico por afectación pulmonar en más del 80% de los casos [2]. Entre las características fenotípicas, a nivel cutáneo, el ataque se distingue por la presencia de úlceras cutáneas a menudo graves, así como la presencia de manos de mecánico. El daño muscular suele ser modesto o incluso ausente, con un nivel de CPK a menudo normal. Cuando el compromiso muscular es mínimo pero en las pruebas de laboratorio se detectan anomalías en las enzimas musculares, la electromiografía o la biopsia muscular, hablamos de pacientes con DM hipomiotópica. Los individuos con DM amiotópica y DM hipomiotópica pueden ser reconocidos juntos bajo la denominación general "DM clínicamente amiotópica", la cual es característica de pacientes con anticuerpos anti-MDA5 [2]. Entre otros signos clínicos, los pacientes con anti-MDA5 presentan afectación articular inflamatoria con artralgia y artritis, así como fiebre constitucional [3]. La presencia de dicho anticuerpo se encuentra fuertemente asociada al desarrollo de enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva (EPI), mortalidad temprana y mal pronóstico [4]. La evaluación inicial implica identificar si un paciente tiene EPI y, de ser así, si un paciente tiene un subconjunto mal pronóstico denominado EPI rápidamente progresiva (RP-ILD). Los anti-MDA5 están presentes en al menos la mitad de todos los casos de EPI asociada a DM y > 80% de los casos de EPI-RP asociada a DM [2,4]. Niveles elevados de ferritina sérica, la interleucina-18, Krebs von den Lungen-6 y los propios anticuerpos anti-MDA5 se han asociado con la presencia de EPI, y se deben considerar las pruebas de laboratorio para estos biomarcadores en todos los pacientes con DM anti-MDA5 [5].

El paciente presentado en nuestro trabajo presentaba las lesiones cutáneas características, que fueron revisadas por Dermatología y descritas como posibles pápulas de Gottron. La fiebre constitucional, el leve compromiso muscular confirmado por EMG, la elevación de la ferritina y la presencia de anticuerpos específicos permitieron esclarecer el diagnóstico.

Entre los hallazgos más recientes, se ha descrito una importante similitud entre la DM anti-MDA5 y la infección por COVID-19. Se han descrito dos nuevos casos de DM anti-MDA5 posiblemente desencadenada tras la infección por COVID-19^[6]. A esto podemos añadir este nuevo caso detectado en nuestro laboratorio de un paciente con anti-MDA5 que también presenta anticuerpos frente COVID-19. Como hemos comentado, pacientes con anticuerpos anti-MDA5 positivos tienen alto riesgo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) rápidamente progresiva. Al inicio de la pandemia se establecieron paralelismos interesantes entre la EPI asociada a anti-MDA5 y la enfermedad pulmonar de COVID-19. La tormenta de citocinas, bien descrita en COVID-19, también se reconoce en la DM anti-MDA5, así como se observan fiebre e hiperferritinemia en ambas. Además, las opacidades bilaterales en vidrio esmerilado posterior y periférico observadas en anti-MDA5 son diferentes de la EPI en otras miositis y similares a la distribución en COVID-19. Estas similitudes pueden ser debidas a un vínculo patogénico común, en el que el MDA5, un detector de ARN viral citoplasmático intracelular, se activa en ambos, lo que lleva a un estado inflamatorio intenso debido a la activación del sistema inmunológico innato y producción de interferón. La acción de MDA5 es parte del eje de respuesta del interferón tipo 1, por tanto, la infección viral, incluido COVID-19, también puede estar implicada en la DM anti-MDA5^[7]. En nuestro paciente en particular, la fecha de aparición de los síntomas clínicos podría haber coincidido con la exposición a un agente viral, en particular el COVID-19, lo que parece reforzar la teoría de que agentes víricos son el mecanismo desencadenante de fenómenos de autoinmunidad en pacientes con predisposición genética.

Conclusión

Nos encontramos ante un paciente con una patología difícil de clasificar donde los anticuerpos específicos para DM han sido cruciales para esclarecer el diagnóstico. Las lesiones cutáneas indicativas de signo de Gottron, el leve compromiso muscular y la disnea fueron determinantes para la determinación de anticuerpos relacionados con DM. La aparición en el Inmunoblot del autoanticuerpo anti-MDA5, ha dirigido el diagnóstico hacia DM con leve compromiso muscular (hipomiotópica). En nuestro caso particular, el cribado de autoinmunidad mediante IFI (anticuerpos antinucleares) fue totalmente negativo, pero el Inmunoblot para anticuerpos relacionados con miositis, reveló la presencia de autoanticuerpos anti-MDA5, por lo que es necesario determinar los autoanticuerpos específicos en los casos presentados con alta sospecha clínica. La presencia de dicho anticuerpo, el electromiograma (EMG) y los estudios pulmonares permitieron realizar un diagnóstico precoz, prever la evolución clínica e iniciar tratamiento inmunosupresor temprano y severo, sobre todo para reducir el compromiso pulmonar, que es el factor pronóstico más importante en estos casos, responsable de la elevada comorbilidad.

Nuestro caso clínico también nos plantea un tema interesante, y es la posibilidad de un aumento en la incidencia de miositis y otras enfermedades autoinmunes postpandemia en personas predispuestas genéticamente, tras la exposición al propio COVID-19 o a las vacunas utilizadas que estimulan y tienen un efecto sobre nuestro sistema inmunitario.

REFERENCIAS

- 1 Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Feb;52(1):1-19. doi: 10.1007/s12016-015-8510-y. PMID: 26424665; PMCID: PMC5828023.
- 2 Sontheimer RD. MDA5 autoantibody-another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Transl Med*. 2017 Apr;5(7):160. doi: 10.21037/atm.2017.03.94. PMID: 28480196; PMCID: PMC5401672.
- 3 Bolko L, Gitiaux C, Allenbach Y. Dermatomyosites Nouveaux anticorps, nouvelle classification [Dermatomyositis: new antibody, new classification]. *Med Sci (Paris)*. 2019 Nov;35 Hors série n° 2:18-23. French. doi: 10.1051/medsci/2019178. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31859626.
- 4 Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, Sun L. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1316-24. doi: 10.1002/acr.21985. PMID: 23908005.
- 5 Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):283-296. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.105. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279813.
- 6 Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 3;23(8):63. doi: 10.1007/s11926-021-01023-9. PMID: 34216297; PMCID: PMC8254439.
- 7 Sontheimer RD. MDA5 autoantibody-another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Transl Med*. 2017 Apr;5(7):160. doi: 10.21037/atm.2017.03.94. PMID: 28480196; PMCID: PMC5401672.

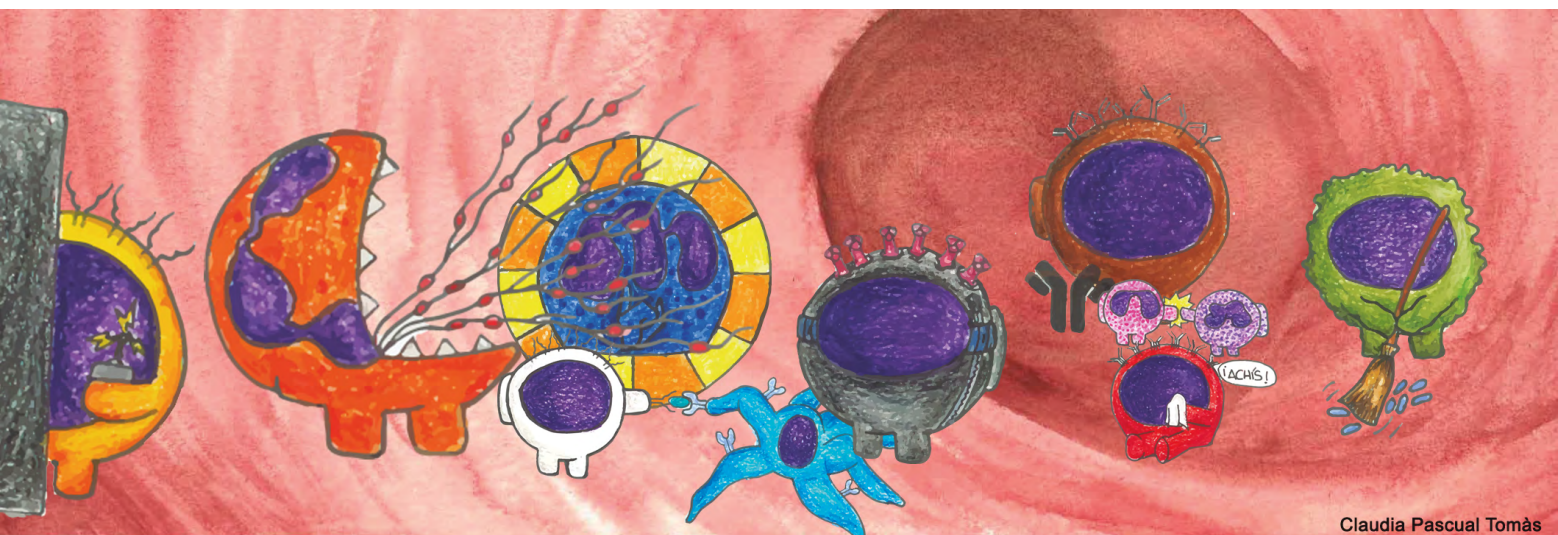


Immung Us. Gamificación, instantaneidad y oportunidad



PASCUAL MARTÍNEZ

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



Claudia Pascual Tomàs

La *gamificación* o ludificación de los contenidos tiene como objetivo generar un ambiente positivo en el cual se incremente la motivación para la realización de una tarea. Dicha gamificación puede favorecer que el alumnado integre los contenidos de la materia de una forma alternativa al estudio clásico, permitiendo una mayor integración de los conceptos y un mayor rendimiento académico.

En este artículo se presenta una actividad de innovación docente orientada a la gamificación de la Inmunología, utilizando como base el videojuego *Among Us*®. Dicha aplicación es una adaptación del tradicional *Policías y ladrones* de la baraja española, que ya fue adaptado en otras versiones comerciales, como *Los hombres lobo de Castronegro*. Brevemente, el juego consiste en la generación de dos bandos: policías y ladrones, en el que los primeros intentan identificar a los segundos a través de pistas, y en el que los “ladrones” intentan no ser descu-

biertos, mientras van eliminando al resto de jugadores de la partida.

En el caso del videojuego *Among Us*®, la temática se sitúa en una nave espacial en el que participan entre 4 y 10 jugadores (cada uno identificado con un color diferente) organizados en dos grupos de integrantes: tripulantes e impostores. Los tripulantes realizan tareas sencillas (organizadas como minipruebas de, aproximadamente, un minuto de duración) que consisten en el mantenimiento de la nave, reparar sabotajes de los impostores, reportar cuando se encuentra el cuerpo de un jugador asesinado, o monitorizar cualquier actividad sospechosa. Por otro lado, los impostores (entre 1 y 3) se dedicarán a eliminar a los tripulantes (aprovechando especialmente los momentos en los que estos últimos están realizando las tareas), sabotear la nave, simular que realizan dichas tareas o utilizar atajos a través de los conductos de ventilación para conseguir sus objetivos. Durante el juego se

pueden realizar reuniones de emergencia donde los jugadores debatirán sobre sus sospechas o hechos de los que han sido testigos, intentando convencer al resto para que eliminen a un jugador. Tras la reunión, votarán y, si hay mayoría, se eyectará a un jugador de la nave. El juego finaliza cuando se terminan las tareas de mantenimiento de la nave o el último impostor es eyectado de esta (ganando, en ambos casos, la tripulación) o cuando el o los impostores eliminan al resto de la tripulación (ganando, automáticamente, el otro bando). Este videojuego obtuvo hasta 16 millones de descargas al día durante la última mitad del 2020.

La adaptación de este videojuego al ámbito académico se ha realizado a través de las herramientas ofimáticas de trabajo colaborativo. El funcionamiento anteriormente explicado se adaptó formando grupos de entre 5 y 10 estudiantes, a modo de tripulación. Para mime-

tizar la actividad con el videojuego, con el objetivo de hacerla más atractiva, el nombre elegido fue *Immung Us*, y además la presentación de la actividad al alumnado contó con una serie de ilustraciones realizadas por una alumna de la asignatura, adaptando el grafismo del videojuego al sistema inmunitario.

La actividad consistió en la creación de un breve resumen de un tema del programa de la asignatura, mediante un archivo de texto compartido de *Google Docs*, en un tiempo limitado (20 minutos). Dicho archivo permite diferenciar en tiempo real el contenido que cada estudiante está añadiendo, mediante diferentes colores de texto (de modo similar al videojuego). Un integrante ejerce de moderador y elige a un impostor, comunicándoselo antes del inicio de la actividad. Este añade información incorrecta o cambia la correcta ya escrita por el resto de sus compañeros. El objetivo de los estu-

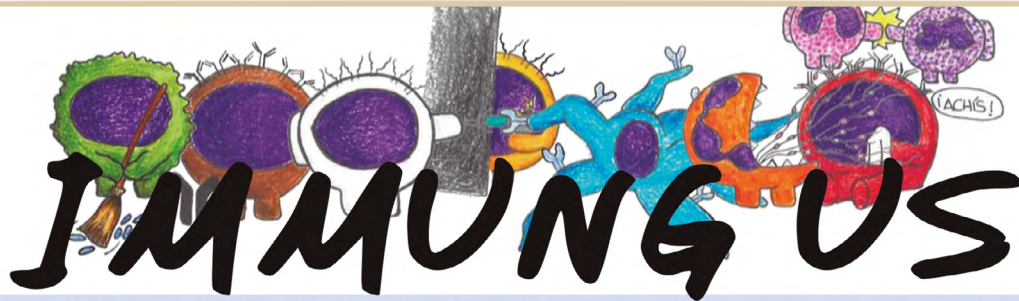
	%	
	Sí	No
¿Considera positiva la implementación de este tipo de actividades en la docencia?	93,3	6,7
¿Cree que ha aprendido realizando la actividad?	86,7	13,3
¿Cree que ha aprendido más realizando la actividad que estudiando, si utilizara el mismo tiempo en estudiar la materia?	60,4	39,6
¿Recomendaría esta actividad para otras materias?	84,3	15,7

Tabla 1. Opinión del alumnado sobre la actividad Immung Us.

diantes es discutir y descubrir quién está añadiendo información falsa y por qué. Dicha discusión se puede seguir a través de videoconferencia o en el propio chat del archivo, donde se establece una discusión entre ellos del motivo de sus sospechas, informando al resto de la incidencia. Se pueden dar situaciones en las que algún miembro de la tripulación escriba algo incorrecto por desconocimiento o por errores en el aprendizaje, generando sospechas, lo que permitirá que se genere una discusión en torno a ese tema concreto, aclarándose la duda. Si una persona es acusada, tiene la posibilidad de defenderse explicando por qué ha escrito esa parte en cuestión. De esta manera, tripulación e impostores deben estar atentos a todo lo que escriben los demás integrantes, por lo que se genera una actividad de lectura, escritura y reflexión, así como un foro

de discusión en el que se habla exclusivamente de la materia, añadiendo el factor de intriga sobre quién será el impostor. Este último factor es el que *gamifica* la actividad, al recompensarse la tarea con el hallazgo de los impostores, generando esa sensación de ambiente positivo que promueve una competitividad sana y enriquecedora.

La valoración del alumnado de esta experiencia educativa ha sido ampliamente positiva. Cerca del 90% del alumnado ve de buen grado la implementación de tareas de este tipo, afirmando que ha aprendido realizando e, incluso, la recomendaría para otras materias. Sin embargo, un 40% considera que no ha aprendido más que utilizando la misma cantidad de tiempo en el estudio de la propia materia, aunque faltó una pregunta ¿habrían utilizado ese tiempo?



Las normas de la actividad son las siguientes:

Ilustraciones: Claudia Pascual Tomàs

Formad equipos de entre 4-10 personas, poned nombre al equipo (participaréis siempre en el mismo equipo).

El equipo realizará un resumen de contenidos de la materia de manera colaborativa y simultánea, en un documento de Google Docs. Cada participante escribirá con un color diferente en Arial 12 en un tiempo **máximo** de 20 minutos, sin tener en cuenta el plagio, la ortografía, la coherencia o la cohesión, tan solo información resumida del tema, con una extensión máxima aproximada de 6000 caracteres (unas dos hojas a tamaño estándar).

No se podrán introducir imágenes.

Simultáneamente, el equipo podrá estar conectado a través de Google Meet en reuniones privadas de equipo para hacer la actividad más dinámica.

Para cada partida se repartirán las siguientes funciones:

Se elegirá un/a **Moderador/a** aleatoriamente que no participará en la partida y que se encargará de:

1. Elegir al **Impostor/a** y comunicárselo vía telemática personalmente. Cuando el **Moderador** reciba confirmación de recepción, dará comienzo la partida.
2. Cada participante escribirá su nombre en el color que va a escribir al comienzo del archivo.
3. El **Impostor/a** se encargará de introducir información falsa o modificar la correcta. ¡Cuidado! Su estrategia suele ser añadir información correcta. El resto del equipo introducirá información que crean cierta
4. En el caso de que el **Impostor/a** no sea descubierto/a, se le exigirán explicaciones sobre qué información es falsa y por qué. Es función del Moderador/a determinar si es suficientemente notable para considerar engaño o no. Por ejemplo, no se debe considerar engaño un cambio del tipo "1500 mg/ml" por "150 mg/ml", pero si debe considerarse un cambio del tipo "... en ese momento, los neutrófilos liberan los anticuerpos...". Deben existir al menos **tres engaños**.
5. Vigilar que todos/as los/as integrantes del equipo aporten información.
6. No se podrá ejercer de moderador/a dos veces consecutivas.

Al final de la partida el equipo votará quién creen que es el/la **Impostor/a**.

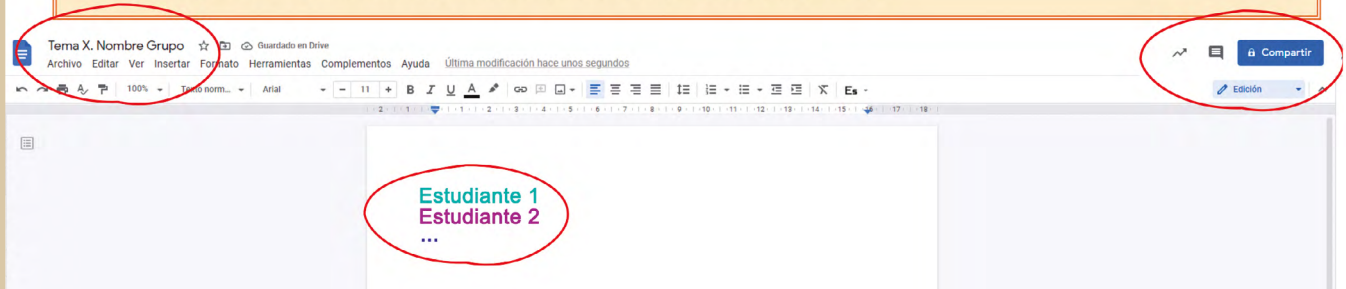


Imagen 1. Presentación de la actividad en materiales de Campus Virtual.

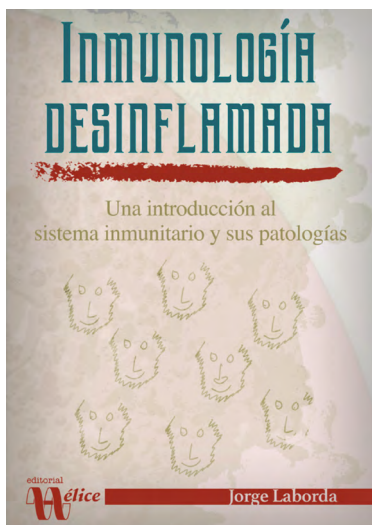
Reseña del libro de Jorge Laborda

“Inmunología desinflamada. Una introducción al sistema inmunitario y sus patologías”



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València



La pandemia de coronavirus ha iniciado una nueva época dorada a la inmunología y mucha gente quiere saber a cerca de nuestra disciplina. Y a mi juicio, con este fin Jorge Laborda ha escrito este libro, creando un breve manual que es ideal para aquellos que se preguntan qué es y cómo funciona nuestro sistema inmunológico. “Inmunología desinflamada. Una introducción al sistema inmunitario y sus patologías” es un libro

que describe brillantemente las batallas que se libran constantemente en nuestro organismo a escala celular y molecular, desde la misma invasión del patógeno hasta su misma derrota. Pero va más allá pues, para el autor esta escena es un magnífico pretexto para introducir al lector en las otras funciones que tiene el sistema inmunitario como, por ejemplo, la lucha contra los tumores malignos o su misma relación con el estado de ánimo de las personas. Y con ese mismo leitmotiv, el autor también nos va a introducir en los fallos del funcionamiento de nuestras defensas y que, por ejemplo, conducen a confundir células propias con microorganismos extraños, generando un amplio abanico de enfermedades autoinmunes, algunas de ellas frecuentes y conocidas como la diabetes, la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple.

En este libro Jorge Laborda revela, en un lenguaje sencillo y con palabras que todo el mundo puede entender, la esencia de la complejidad de la respuesta inmunitaria. De hecho, esta idea está implícita en su propio título, cuando nos dice “desinflamada” nos quiere decir apta para todos los públicos, usando palabras que la gente normal puede entender, eso sí, sin renunciar en cierta medida a la jerga propia de la disciplina. Se aprecia que es un libro escrito por un experto que lleva varias décadas explicando la inmunología en la univer-

sidad, que de forma genial aclara ideas complejas y le permite transmitir la inmunología de forma fácilmente comprensible y atractiva. Jorge Laborda además de Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-La Mancha, en Albacete, es un divulgador nato, lo que le aproxima aún más al público en general. Ha escrito más de mil columnas científicas en diversos periódicos nacionales, colabora muy activamente en la serie de podcasts de cienciaes.com y ha escrito 10 libros de novela y divulgación. De hecho en el número 2 del volumen 40 del presente año ya hicimos una reseña de su penúltimo libro “Tus defensas frente al coronavirus”.

El libro está dividido en dos partes. En la primera, en siete capítulos fáciles de leer y con inteligentes analogías, el autor nos explica por qué el sistema inmunitario nos protege de las enfermedades y cómo los actores del sistema inmunológico trabajan juntos y coordinados para destruir las amenazas salvaguardando nuestras propias células. Consigue hacernos una presentación clara de la inmunidad innata y adaptativa y describirnos las células del sistema inmunitario, los anticuerpos y otros componentes del mismo. En esta parte incluye la información más reciente sobre temas como las vacunas y la inmunología del coronavirus.

En la segunda parte, en otros siete temas, se aborda la parte clínica de la inmunología. En ella, Jorge explica de forma breve y clara las patologías asociadas al sistema inmunitario como las hipersensibilidad, la autoinmunidad, las inmunodeficiencias, el trasplante y la inmunología tumoral.

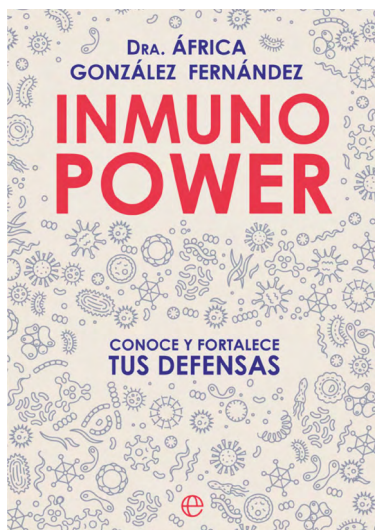
Sin duda, este libro leído como preámbulo a una asignatura tan extensa y dura como la inmunología, podría ayudar a los estudiantes de todas las disciplinas de las ciencias de la vida a comprender su contenido y sus grandes retos. Y también gracias a sus descripciones claras y atractivas, sus imágenes y sus diagramas, es un libro ideal tanto para alguien que sea completamente nuevo en la inmunología, como para alguien que necesite un repaso o reciclado de la materia.

En definitiva, un gran esfuerzo del autor que ha sabido aunar divulgación y docencia en un único ejemplar.

Reseña del libro “Inmuno power: Conoce y fortalece tus defensas” por África González Fernández



CARMEN CÁMARA
Hospital Universitario La Paz. Madrid.



Este año 2020 ha sido una revolución en prácticamente todos los aspectos de nuestra vida, y nuestra querida Inmunología ha sido un buen ejemplo. Encendemos la radio o la televisión, navegamos en redes sociales, escuchamos lo que hablan los de la mesa de al lado... y todo el mundo habla de antígenos, anticuerpos y células B memoria con total naturalidad. ¿Os podríais haber imaginado esto antes? Creo que coinci-

diremos todos en que era algo inconcebible. Para llegar a este punto todos los socios de la SEI hemos tenido que hacer un “tour de forcé” en divulgación, pero había muchos socios que llevaban haciéndolo desde muchos años antes. Y como ejemplo de este trabajo previo, ahora tenemos una nueva herramienta en nuestra manos, el libro *Inmuno Power*, de África González, Catedrática de Inmunología de la Universidad de Vigo y presidenta saliente de nuestra sociedad.

El libro es fantástico, porque consigue de forma increíble el difícil equilibrio que existe entre divulgar de forma amena y no perder ni un ápice de rigurosidad científica. Personalmente a mí no me ha extrañado nada que África lo consiga, porque además de llevar toda una vida dedicada a la enseñanza, es la mejor narradora de historias y anécdotas que yo haya conocido. Todo el que haya tenido la suerte de compartir una cena o comida con ella seguro que está de acuerdo conmigo. Si sumamos esta cualidad a su extraordinaria formación en Inmunología,

conseguimos este libro tan divertido pero a la vez tan completo. No hay ni una sola comparación o imagen asociada que además de ser divertida no sea absolutamente precisa: no puedo dejar de acordarme de los camiones de transporte nacional para las moléculas de histocompatibilidad de clase I, los internacionales para clase II o el taladro loco del complemento...

Así que la próxima que alguien os pregunte por cuánto tiempo van a durar las defensas a las vacunas de SARS-Cov2, ya tenéis una buena recomendación de un texto riguroso pero increíblemente accesible y ameno para que comprendan que los títulos de anticuerpos son sólo la punta del iceberg de un sistema organizado para defendernos de agresiones externas e internas.

No sabían los alumnos del colegio CEIP de Laredo que le dibujaron una Power Ranger con el lema Inmuno Power a África que en realidad le estaban regalando el título su futuro libro, una bonita historia, como todas las que cuenta África.

Espero que disfrutéis tanto como yo de *Inmuno Power*.



Nace el colectivo de LONG COVID ACTS Castilla y León: luchamos para dar visibilidad a la Long Covid



ASOCIACIÓN LONG COVID ACTS DE CASTILLA Y LEÓN

Son numerosos los pacientes que tras haberse contagiado de la Covid- 19, se encuentran de forma inesperada con la persistencia de sintomatología en el tiempo y con la incertidumbre de no saber cuándo cesará.

Ante esta circunstancia, y ante el incremento de personas que manifestaban esta situación, decidimos juntarnos en un colectivo denominado LONG COVID ACTS.

Es entonces cuando este proyecto, diseñado por y para pacientes, busca un objetivo común: ofrecer a los afectados un espacio donde encontrar información veraz acerca de esta enfermedad a la vez que tener la posibilidad de tener un apoyo a través del diálogo entre sus miembros.

Desde el colectivo intentamos dar lugar al avance y superación de retos que van encaminados a una respuesta sanitaria porque si a día de hoy los contagios siguen subiendo, los pacientes con covid persistente lo harán de igual manera.

Así, entre otras cosas, intentamos fomentar la elaboración de protocolos para dar frente a este cuadro sintomático persistente enfocado a atención primaria y en su caso, extendiéndose a otras especialidades médicas para poder llegar a una solución. De esta manera, compartiendo el éxito con la SEMG, y en un momento de gran incertidumbre por la red compleja de sintomatología sin respuesta y cuyos síntomas no estaban definidos de forma clara en ningún documento, conseguimos que nuestra lucha fuera fructífera dando lugar a la publicación en mayo de 2021 de la guía clínica para la atención del paciente.

No cabe olvidar que este reconocimiento de la enfermedad también ha venido dado por la exposición mediática provocada por las redes sociales y medios de comunicación, puesto que gracias a ellos se ha creado un eco de algo que parecía invisible hace tiempo atrás.



FACEBOOK: www.facebook.com/longcovid.cy



TWITTER: @longcovidcyl
<https://twitter.com/longcovidcyl?s=09>



INSTAGRAM: @Longcovidcyl
<https://instagram.com/longcovidcyl?igshid=107z0qq75bnf7>



CORREO ELECTRÓNICO: longcovidcastillayleon@gmail.com

2021: el año en que la inmunología entra en la lista Forbes de los 100 españoles más creativos

A la sazón de inmunólogos en la lista Forbes de 2021

Forbes ha publicado su lista de las cien personas más creativas españolas y ha sido una sorpresa agradable encontrarnos con dos inmunólogos relevantes en ella. Ellos son: Alfredo Corell y Eduardo López-Collazo. Al primero lo conozco por su labor en la Sociedad Española de Inmunología y su presencia casi constante en los medios de comunicación a raíz de la pandemia. De Eduardo, permitidme una semblanza.

Eduardo López-Collazo. Científico, mentor, maestro, socio, padrino, amigo, colaborador, referente. O también podría decir cubano, físico nuclear, doctor en farmacia, científico en biomedicina, investigador de la antigua unidad de investigación del Hospital la Paz, ahora Instituto de investigación del mismo hospital (IdiPAZ), del cual Eduardo es su director científico. Estas podrían ser dos de las descripciones que escribiría del doctor Eduardo López-Collazo.

La primera cuenta mi historia y contacto con él. A veces él recuerda mi cara en nuestro primer encuentro. Yo comenzaba la carrera de Biología en Madrid, recién llegado de mi querida Mancha profunda y un amigo común nos presentó. Era la primera vez que veía a un científico. Y él cuenta que mi cara era de fascinación. El siguiente paso juntos fue que, al acabar la carrera, me incorporé a su laboratorio y tengo el inmenso orgullo de decir que fui su primer doctorando. Después vinieron otros muchos estu-



Forbes LISTA 100+ CREATIVOS

EDUARDO LÓPEZ COLLAZO
DIRECTOR CIENTÍFICO
 INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA, HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (IDIPAZ)

Este físico nuclear, doctor en Farmacia y entusiasta divulgador, destaca por sus investigaciones en defensas humanas frente a las enfermedades infecciosas. Su infinita curiosidad le ha llevado a tratar de explicar la actual crisis sanitaria en su cuarto libro *Coronavirus, ¿la última pandemia?* (Ed. Oberon), junto a José Alcamí Pertejo.

diantes con exitosos doctorados. Porque ese es un sello de su laboratorio, la lista de publicaciones alcanzadas por los estudiantes es siempre larga, una garantía. Eduardo, mentor y maestro.

Entre medias de ese doctorado, tuvo una, que digo una, otra idea brillante. Y de ahí, surgió la empresa que, junto con otro socio, nació para dar servicio de diagnóstico molecular aplicado a la detección de enfermedades infecciosas. Quién nos iba a decir entonces que Empireo, que así la bautizamos, lograría llegar a nuestros días para detectar el coronavirus causante de una pandemia mundial. Eduardo, socio.

Y desde entonces, siempre ha estado ahí. Y no me importa reconocer que hubo un tiempo que no lo traté bien. Pero siempre estuvo ahí. Para que un día nos dijésemos todo a la cara, en una comida y desde ahí, volviésemos a hablar de ciencia, a emocionarnos pensando experimentos, a valorar lo que nos dábamos, qué duda cabe que él mucho más, porque tiene mucho para dar. ¡Qué boda preparó... madre mía! Eduardo, padrino y de ahí, amigo.

Y ahora que me acoge como investigador del IdiPAZ, Eduardo es un referente. Es algo que se palpa cuando hablas de él con gente de su grupo, del instituto, con clínicos con los que colabora, con el personal administrativo, con todos. Está ahí, te escucha, te orienta, te exige, te corrige, te enseña. Desde su posición de director científico,

yo que he visto desde la distancia la evolución del instituto, se hace evidente su impronta en la evolución de esta institución, su crecimiento, su visibilidad. Qué duda cabe de que mucho se debe al esfuerzo de los investigadores, pero es innegable su contribución decisiva. Eduardo, colaborador y referente.

La segunda descripción puede que sea menos apasionada pero no menos apasionante. Un tipo cubano, enclenque de ojos hundidos, que, entre tanta lucha obrera, logra ser físico nuclear en su Cuba natal. ¿Y qué sigue? Salir, volar, liberarse de ataduras. Y lo lleva tan por bandera, que aparece en su firma de correo electrónico institucional. Eduardo, cubano y físico nuclear.

Y desde allí, pareciera que el planeta se le quedaba pequeño. Probó Estados Unidos, Alemania, España. Y aquí quedó atrapado. Debió ser fácil a juzgar por lo que tardó en sacar su doctorado en farmacia... ¿dos años? Sí supongo que debió ser fácil o puede que ese genio que lleva dentro estuviera en plena efervescencia. Eduardo, doctorado.

De ahí, a iniciar su grupo de investigación. Una pequeña mesa, un pequeño espacio en un laboratorio común, y mil resultados sólidos, sin parar, enlazando ideas y publicaciones una detrás de otra. Si no me equivoco, la más citada

de todas las que tiene es una revisión en Trends in Immunology del 2009. Y no me extraña, es un compendio de conocimiento sobre la sepsis y la tolerancia a endotoxina, sus dos grandes focos de investigación en ese momento.

Y es que su carrera ha girado en torno a intentar entender cómo el sistema inmune innato responde a la sepsis. Pero quizá lo más fascinante es cómo ha llevado los conceptos de esa investigación a otros ámbitos y patologías tan diferentes como la fibrosis quística, el cáncer o la COVID-19. Daba igual que fuera biología celular, molecular o fusión celular para explicar metástasis, su gran idea para cambiar un paradigma en oncología. Siempre tiene una pregunta que no sabes responder. Y lo mejor, es que él tampoco y se devana la cabeza para obtener una respuesta. Y por eso es lo que es. Eduardo, científico.

CARLOS DEL FRESNO

Investigador.

Instituto de Investigación del Hospital la Paz (IdiPAZ).

carlos.delfresno.sanchez@idipaz.es

twitter: @arlosdel



<https://forbes.es/mejores-creativos/>



Alfredo Corell Almuzara: no solo el inmunólogo de los medios de comunicación

Ver inmunólogos por televisión, leerlos o escucharlos en los medios de comunicación no son hechos habituales. Y además que sean reconocidos por la revista Forbes como parte de los “100 españoles más creativos en el mundo de los negocios” es algo casi increíble. En la de 2021 han incluido a dos de nuestros socios: Eduardo López-Collazo y Alfredo Corell Almuzara. A Eduardo no le conozco en persona; se que es el director del IDIPaz desde 2013, que tiene líneas de investigación en inmunología y que ha escrito varios libros divulgativos muy relacionados con la Inmunología. Espero verle pronto en nuestros congresos.

Alfredo es lo que vulgarmente llamaríamos “un crack” en todo lo que se propone, ... y ahora que lleva ya décadas dedicado a la docencia, a través de la divulgación científica ha conseguido que todo el mundo sepa que es un Inmunólogo y que alguna gente incluso entienda más allá de algunas banalidades de muchos que “se aprovechan” de la Inmunología para vender, en interés propio, medias verdades (o simplemente mentiras), conceptos relevantes y científicamente bien fundamentados sobre la Inmunología.

El Dr. Corell más allá de ser catedrático sabe llevar a buen término lo que se propone. Yo personalmente lo conocí cuando “se atrevió” a proponer desde Valladolid el programa de calidad de la SEI (GECLID) donde además de presentar la mejor propuesta al “concurso” público que hizo la SEI, en seguida incorporó la necesidad de mejorar la formación con un programa formativo específico del que puedo decir fui alumno y donde aprendí varias maneras de enfocar de manera distinta conocimientos que



si bien para entonces conocía, igual no se relacionaban entre ellos. Esa es para mi la virtud principal del Dr. Corell, ... hacer reflexionar sobre la importancia de integrar el conocimiento en Inmunología. Y para ello no duda en hacer cajas o estructuras de porespan, hablar de la guerra de las galaxias, o hacer un juego donde los participantes “cocinan” la inmunología, ...

Su implicación con la SEI, ha sido y es siempre profunda, muchas veces exigente frente a él y los demás. Pero siempre constructiva. Nuestra sociedad ha encontrado en los miembros de las dos juntas que se han sucedido durante esta terrible pandemia un conjunto de inmunólogos que han realizado un sobreesfuerzo por comunicar que la Inmunología es importante para

comprender lo que está pasando y por el momento conseguir la única opción real para acabar con esta increíble situación. El Dr. Corell, sea con sus muñecos de jedi o con la imagen de su escudo de Capitán América o con sus diversos juegos en televisión, siempre ha sabido transmitir el papel central e importante que tiene la Inmunología en nuestra salud. Ahora Forbes, como antes los premios BBVA-CSIC se lo reconocen. Nosotros como colegas sin duda se lo agradecemos.

MANEL JUAN

Jefe de Servicio de Inmunología.
 Hospital Clínic de Barcelona.



Immunology strikes back

Hace ahora un año, en uno de estos proyectos virtuales que la maldita pandemia nos ha empujado a desarrollar con el fin de alimentar nuestras necesidades profesionales de formación continuada y nuestras necesidades humanas de relación con el otro, pregunté a Alfredo y a Eduardo si la inmunología estaba de moda y si la ciencia era sexy. Los dos, con el talante cercano y amable que les caracteriza, contestaron algo muy parecido. Que la inmunología siempre debía haber estado de moda y que la ciencia siempre es sexy, independientemente de si ocupan o no los *prime time* del mundo de la comunicación.

Hoy ambos se incluyen en la lista Forbes de “Los 100 españoles más creativos en el mundo de los negocios”. Debo decir que la noticia me hizo profundamente feliz, porque se de la trayectoria y la excelencia de los dos. También he de confesar que me hizo preguntarme, como dermatólogo, qué tenía la inmunología para haberse colado en la lista más trascendente de personas influyentes. Una de las disciplinas más complejas y, durante mucho tiempo, olvidadas de nuestra profesión médica.

Posiblemente, el éxito que ahora se le reconoce a Alfredo y a Eduardo tenga que ver con un principio básico del marketing, acuñado por Federico Revilla en 1970: “Hacerlo bien y hacerlo saber”. La profesión médica y la investigación biomédica ha estado obsesionada durante el último siglo en hacerlo bien. No se entiende el desarrollo de las ciencias de la salud si no es sobre el soporte de la excelencia. Hemos desarrollado, hasta la obsesión si me permiten, un sistema de acreditación y auditoría continuada de nuestros conocimientos, habilidades y actitudes. Tengo un amigo abogado que, en broma pero con cierto grado de sarcasmo, me recuerda de vez en cuando la vocación masoquista que tenemos en las profesiones sanitarias, ya sean asistenciales, docentes o investigadoras, de estar examinándonos permanentemente. La inmunología y la inflamación son ejemplos patentes de esta dedicación y esta obsesión por la excelencia, que ha permitido el desarrollo de terapias específicas para patologías hace poco huérfanas. También ha permitido el desarrollo de vacunas innovadoras, efectivas y seguras frente al Sars-Cov-2 en un tiempo tan corto que roza el milagro científico y tecnológico. Alfredo y Eduardo son ejemplos de la excelencia, y sus trayectorias profesionales están fuera de cualquier duda, Catedrático de Inmunología y Director Científico del IdiPAZ respectivamente.

Pero la inmunología ha tenido desde hace años la necesidad añadida de explicarse bien. Posiblemente su complejidad y su desconocimiento ha sido un estímulo para desarrollar el ingenio y la creatividad para contar la ciencia, al principio a nuestros propios compañeros, a los estudiantes y finalmente a la población. Porque la ciencia hay que contarla. Y eso ha hecho que Alfredo y Eduardo hayan abanderado públicamente el *hacerlo saber* que ha protagonizado la inmunología durante este año de pandemia, pero que en el fondo debería ser el objetivo por alcanzar para las ciencias médicas del nuevo milenio. Eso explica que ambos

hayan sido incluidos en la lista de los españoles más creativos en el mundo de los negocios, aunque ninguno de ellos se dedique a los negocios. Porque han aplicado de forma instintiva y primaria, a la comunicación de la ciencia, los principios básicos de la venta. Su negocio ha sido vender la ciencia, y siendo diferentes, creativos y cercanos, nos han beneficiado a todos. Y por eso creo que debemos estar agradecidos y orgullosos de contar con profesionales que movilizan e inspiran a otros profesionales para que recojan el testigo de la valentía y abran las puertas de las ciencias y de la medicina, para que salga el conocimiento y, por qué no, para que también entre el aire.

Digo lo de la valentía de forma más reflexiva de lo que en un primer momento pueda parecer. Salir a la calle para tomar cervezas y hablar de defensas, o para contar en foros políticos lo que la ciencia debe aportar a la sociedad y la importancia de la inversión en ciencia, implica un compromiso personal. Alfredo y Eduardo han tenido la valentía y la honestidad de interiorizar este compromiso personal como una vocación social, que ha añadido a su mensaje científico un segundo mensaje de compromiso social, de lucha por la libertad y la diversidad. Este paso, este gran paso, expresa una conciencia civil y una apuesta personal poco común, a veces poco reconocida, pero que da aún más credibilidad y potencia al personaje público y al mensaje que transmiten. Me permito añadir, que debería ser una obligación en la comunicación médica, porque todos sabemos que el mensaje sin emoción no es nada.

Durante los meses de confinamiento me dio por releer con mis hijas libros que me impactaron durante mi adolescencia. Uno de ellos fue el Señor de los Anillos de J.R.R. Tolkien, y la perspectiva de los años me permitió descubrir miles de pequeños detalles que no aprecias con la edad de mis hijas. Muy al principio del relato, y asumiendo los tiempos difíciles que tocaba vivir a los protagonistas, Gandalf le dice a Frodo “No podemos elegir los tiempos que nos toca vivir, lo único que podemos hacer es decidir qué hacer con el tiempo que se nos ha dado”. Esto es lo que han hecho de forma excepcional Alfredo y Eduardo. Decidir que hacer durante los duros tiempos de pandemia que nos ha tocado vivir, y han elegido con sabiduría y valentía, en bien de todos. Y de su elección se ha beneficiado la inmunología y la investigación médica, pero también el conjunto de las profesiones médicas y, lo más importante, el conjunto de la ciudadanía.

JOSÉ CARLOS ARMARIO

Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Cádiz.
Vicedecano de Centros Asistenciales y Relaciones Institucionales de la Facultad de Medicina de Cádiz.
Jefe de la Unidad de Dermatología y Responsable de la Unidad de Inmuno-Alergia Cutánea.
Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz). Servicio Andaluz de Salud.
Vocal por Cádiz de la Sección Andaluza de la Academia Española de Dermatología y Venereología.
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.

SEI
Sociedad Española
de Inmunología

¿Por qué puede ser necesaria una tercera dosis de la vacuna contra la COVID-19?

BY LABORATOONS.COM



Megan

GUIARRISTA DE COUNTRY, JOYEN,
SIN ANTECEDENTES MÉDICOS SERIOS



Johnny

VENERABLE MAESTRO DE AIKIDO, YA BAS-
TANTE MAYOR PERO COMO UN ROBLE



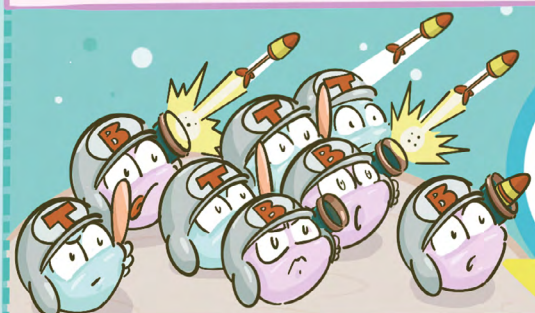
SE GENERAN **LINFOCITOS B** QUE PRODUCEN
ANTICUERPOS Y **LINFOCITOS T** QUE ELIMINARÁN
CÉLULAS INFECTADAS



1a Dosis



TAMBIÉN HAY UNA RESPUESTA INMUNITARIA,
PERO PUEDE SER DE **MEJOR INTENSIDAD** O
DURAR **MENOS TIEMPO**



AUMENTA MUCHO EL NÚMERO DE CÉLULAS Y
DE **ANTICUERPOS** QUE NOS PROTEGEN, Y PER-
MANECEN UN TIEMPO CONSIDERABLE



2a Dosis



PESE A AUMENTAR, EL NIVEL DE CÉLULAS
PROTECTORAS Y **ANTICUERPOS** PUEDE SEGUIR
SIENDO **INSUFICIENTE** O DURAR **POCO TIEMPO**



3a Dosis

EN **PERSONAS**
MAYORES



O CON ENFERMEDADES
QUE AFECTEN AL SISTEMA
INMUNITARIO



PUEDE SER NECESARIA UNA 3A DOSIS PARA LLEGAR A
UNOS **NIVELES DE PROTECCIÓN ADECUADOS**



¡Vacúnate!