

Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología

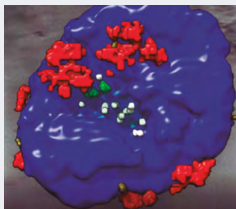
Los inmunólogos hospitalarios pioneros en recibir la vacuna para la COVID



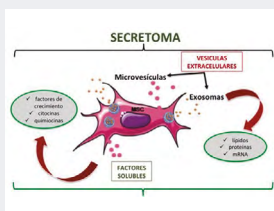
Dolores Jaraquemada,
primera Catedrática
de Inmunología
de España



Criotomografía de rayos
X de un linfocito



Las células madre
mesenquimales y su
potencial



La tesis doctoral, un
periodo clave en la
vida investigadora



Asociación de enfermedades
autoinmunes y vasculitis
de Castilla y León





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: **Los retos futuros de las vacunas contra la covid-19**

MARTA HUESO, ALBA GIL, PILAR MEDINA: **La importancia de los neutrófilos en la inmunotrombosis**

RICARDO PUJOL: **Semblanza de la Profesora Dolores Jaraquemada Pérez de Guzmán, una científica dotada de una sabiduría de amplio espectro**

DIEGO CALZADA, IRENE FERNÁNDEZ, FRANCISCO SÁNCHEZ: **Immune synapse instructs epigenomic and transcriptomic functional reprogramming in dendritic cells**

FRANCISCO SÁNCHEZ, NOA MARTÍN: **Papel de la chaperona CCT como integrador del dinamismo del citoesqueleto y el metabolismo de la célula T en la sinapsis inmunitaria**

JAVIER CARBONE: **Inmunoglobulinas Intravenosas a Alta Dosis para la Inmunoterapia de Casos Graves de la COVID-19: El próximo paso**

ANTONIO J VILLATORO, FERNANDO FARIÑAS: **Células madre mesenquimales: Estrategia inmunomoduladora de vanguardia en el tratamiento de las complicaciones por COVID-19**

FRANCISCO M MARCO, RAQUEL GARCÍA: **Enfermedad intersticial granulomatosa-linfoide (GLILD), una complicación muy relevante de la inmunodeficiencia común variable**

JOSÉ RAMOS: **Recuperar un doctorado útil y de calidad**

Asociación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Vasculitis de Castilla y León

JESÚS SÁNCHEZ: **¿Qué vacuna contra el coronavirus es mejor?**

●	PORTADA
●	Índice
●	2 Créditos
●	6 Nota de los editores
●	7 TRIBUNA
●	8 PANORAMA
●	8 Inmunoensayo
●	13 Inmunoensayo
●	18 Inmunólogas
●	20 INVESTIGACIÓN
●	20
●	21
●	23 CLÍNICA
●	23 Minirrevisión
●	27 Minirrevisión
●	31 Minirrevisión
●	35 DOCENCIA
●	35
●	41 DIVULGACIÓN
●	41 A todos los públicos
●	44 Tira cómica

EliA™ CTD Screen

El cribado por EIA más completo para las enfermedades del tejido conectivo

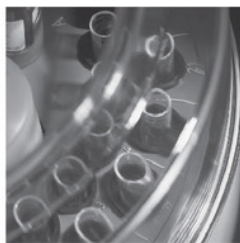
Justificación clínica

- **Ayuda a diferenciar a pacientes con y sin enfermedades del tejido conectivo (ETC)¹**
 - Las ETC son difíciles de diagnosticar porque a menudo comienzan con síntomas generales inespecíficos²
- **Se necesita una elevada especificidad para reducir los resultados falsos positivos**
 - Solo anticuerpos frente a antígenos específicos se asocian a enfermedades del tejido conectivo
 - Reducir derivaciones, pruebas y trabajo innecesarios, además de prevenir diagnósticos incorrectos y ansiedad en los pacientes³

Autoanticuerpos marcadores más importantes en las ETC⁴

Autoanticuerpos marcadores	ETC asociadas
ADNbc	LES
Sm	LES
Rib-P	LES
PCNA	LES
U1-snRNP (70 kD, A y C)	ECTC, LES
SS-A/Ro (Ro52 y Ro60)	Síndrome de Sjögren, LES, lupus neonatal
SS-B/La	Síndrome de Sjögren, LES, lupus neonatal
Scl-70	Esclerodermia
CENP	Esclerodermia (CREST)
Fibrilarina	Esclerodermia
ARN polimerasa III	Esclerodermia
Jo-1	Polimiositis / dermatomiositis
Mi-2	Polimiositis / dermatomiositis
PM-Scl	Solapamiento polimiositis-esclerodermia, esclerodermia

“...detectar especificidades de los ANA como los nucleolares es clínicamente importante”⁵



EliA™ CTD Screen

encuentre enfermedades del tejido conectivo - reduzca los falsos positivos

■ Detección sensible y fiable de marcadores clínicamente relevantes

- Antígenos de alta calidad de EliA: U1RNP (RNP70, A, C), SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), SS-B/La, CENP B, Scl-70, Jo-1, Fibrilarina, RNA Pol III, Rib-P, PM-Scl, PCNA, proteínas Mi-2, proteínas Sm recombinantes humanos y ADN nativo purificado
- Sobresaliente sensibilidad incluso en anticuerpos difíciles de detectar, como anti-SS-A/Ro o anti-Jo-1⁶
- Primer cribado por EIA con los antígenos nucleolares fibrilarina, ARN polimerasa III y PM-Scl para un diagnóstico más integral de la esclerodermia

■ Menos falsos positivos

- Alta especificidad debida a la selección de antígenos y al uso de antígenos recombinantes
- La detección de anticuerpos específicos de la enfermedad en lugar de un patrón de ANA ayuda a evitar la mala interpretación

Límite	HEp-2		EliA™ CTD Screen Cociente 1,0
	1:80	1:160	
Sensibilidad	85,0%	72,5%	70,0%
Especificidad	54,9%	69,2%	90,1%
VPP	45,3%	50,9%	75,7%
VPN	89,3%	85,1%	87,2%

„Las personas con resultados falsos positivos reciben tratamientos inadecuados y los médicos van por muchos callejones sin salida para realizar estudios caros.”⁵

Estudio de rutina con muestras consecutivas: 40 pacientes con ETC y 91 controles de enfermedad

La automatización lo hace fácil y económico

■ Usando los sistemas de laboratorio automatizados probados de Phadia, Phadia® 100 y Phadia® 250

■ Alta eficiencia para reducción de los costes laborales y del tiempo de trabajo activo

- Una curva de calibración por isotipo conservada durante un mes – IgG, IgA, IgM, IgE
- Dilución a bordo
- Acceso aleatorio
- Seguimiento de especificidades de anticuerpos únicos en el mismo instrumento

■ Interpretación objetiva de los resultados

Bibliografía

- 1 Tonutti E, Bassetti D, et al. Autoimmunity 2004; 37:171-176 · 2 Muro Y. Autoimmunity 2005; 38:3-9. · 3 Wijeyesinghe U, Russell AS. Clin. Rheumatol. 2008; 27:1399-1402 · 4 Peter JB, Shoefeld Y, eds. Autantibodies. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science BV, 1996 · 5 Check W. CAP Today 2009; September 2009:1-8 · 6 Bossuyt X, Luyckx A Clin Chem 2005; 51: 2426-2427

thermoscientific.com/phadia

© 2013 Thermo Fisher Scientific Inc. Todos los derechos reservados. Todas las marcas comerciales son propiedad de Thermo Fisher Scientific Inc. y de sus filiales. Fabricante legal: Phadia AB, Uppsala, Suecia

Thermo Fisher Scientific – Phadia GmbH, Munzinger Str. 7, D-79111 Friburgo, Alemania, Tel.: +49 761 47-805-0, autoimmunity@thermofisher.com

Oficina central en Suecia +46 18 16 50 00

Austria +43 1 270 20 20

Bélgica +32 2 749 55 15

Brasil +55 11 33 45 50 50

China +86 25 89 60 57 00

República Checa +420 220 51 87 43

Dinamarca +45 70 23 33 06

Finlandia +358 9 3291 0110

Francia +33 161 37 34 30

Alemania +49 761 47 805 0

India +91 11 4610 7555/56

Italia +39 026 416 34 11

Japón +81 3 53 65 83 32

Corea +82 2 20 27 54 00

Noruega +47 216 732 80

Portugal +351 214 23 53 50

Sudáfrica +27 11 793 5337

España +34 93 57 658 00

Suecia +46 18 16 60 60

Suiza +41 433 43 40 50

Taiwán +886 225 16 09 25

Países Bajos +31 306 02 37 00

Reino Unido/Irlanda +44 19 08 76 91 10

Otros países +46 18 16 50 00

Thermo
SCIENTIFIC

Part of Thermo Fisher Scientific

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI.

Seguimos en tiempos de pandemia durante la cual la inmunología ha brillado con especial luminosidad pues la protección y la patogenia de la covid-19 está muy mediada por la calidad y cantidad de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa contra el virus. Además la prevención depende de la generación de memoria inmunológica y afortunadamente estamos en plena campaña vacunal con el objetivo de hacerla extensiva, lo antes posible, a toda la población. Por todo ello, como Carmen Cámara nos comenta en la Tribuna, “Immunology shines in the dark”. Siguiendo el hilo conductor, en Panorama abordamos los retos que el futuro de la covid-19 deparará a la vacunación desde el punto de vista de su accesibilidad y su desarrollo científico-técnico y médico. En la sección, el grupo de Pilar Medina también nos habla de la inmutotrombosis y la interacción que existe entre el sistema inmunitario y el de la coagulación par trabajar de forma coordinada y conjunta para producir una inflamación adecuada y proporcionada y a la vez dificultar la diseminación de los microorganismos. Sin duda un tema muy relevante también en la inmutopatogenia de la covid-19. Y tenemos una novedad muy interesante, el inicio de una minisección denominada “inmunólogas” coordinada por María Montoya en nombre de la Junta Directiva de la SEI y que abre con la semblanza de Dolores Jaraquemada por Ricardo Pujol. Nace con el objetivo de rendir el merecido tributo a mujeres españolas que han dedicado su vida a la inmunología y han contribuido muy significativamente a que la disciplina tenga la calidad y la implantación que tiene en España.

En las contribuciones de Investigación en nuestra sección de autor, viajamos desde la disposición espacial del centrosoma a la activación de los linfocitos y su papel regulador de la función de las células dendríticas; temas ciertamente desconocidos actualmente. La microscopía electrónica revela como la orientación de los centriolos es fundamental para la actividad mitocondrial de los linfocitos T durante su activación y establecimiento de la sinapsis inmunitaria. Esta sinapsis induce la transformación de la célula dendrítica, convirtiéndola en una célula dendrítica post-sináptica con un nuevo programa de expresión génica y epigenética, con mayor capacidad migratoria.

En la sección de Clínica y siguiendo con la tendencia de interés en estos días, traemos dos revisiones sobre potenciales tratamientos que podrían ayudar a combatir en mejores condiciones la covid-19. Una de ellas, a cargo de Javier Carbone, hace un profundo repaso del uso y eficacia de las inmunoglobulinas policlonales humanas intravenosas en dosis altas en esta enfermedad. La

segunda, realizada por Antonio Villatoro y Fernando Fariñas, nos acerca a la utilización de terapias celulares basadas en células mesenquimales para covid-19. Por último, porque las otras enfermedades siguen teniendo impacto en nuestros pacientes, Francisco Marco nos trae una síntesis de una de las complicaciones más intrigantes en pacientes con los síndromes de Inmunodeficiencia Variable Común, la enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfoide (GLILD, por sus siglas en inglés). En ella se repasan aspectos tanto de su diagnóstico como de su manejo y la evolución de nueve casos tratados en su centro.

En el apartado Docencia José Ramos Vivas, autor de varios libros de divulgación científica, pone de manifiesto los aspectos positivos y negativos del Doctorado. Los problemas que aparecen a largo del mismo, de la cantidad de recursos que adquirimos durante la tesis para aprender a solucionarlos y sobre todo, la importancia de transmitir dicho conocimiento a los que se incorporan a la llamada, a veces literalmente, carrera científica. Además, profundiza sobre el estado actual del sistema valoración del rendimiento científico, las publicaciones, la salud mental, la cooperación, sobre la importancia de prepararse para el temido fracaso que, de una manera u otra, alcanza a todo científico en algún aspecto de su vida profesional.

En el apartado de divulgación, contamos con una nueva tira en cómic de Jesus Sánchez, focalizada en los tipos de vacunas frente a la COVID-19 y seguimos trabajando con asociaciones de pacientes. En este caso con la asociación de enfermedades autoinmunes de Castilla y León. Estamos en proceso de incorporar algunas novedades en la sección para los amantes de la divulgación y las redes sociales.

Y para terminar comentamos que tenemos dos nuevos coordinadores en la revista. Daniel Pleguezuelo, médico inmunólogo en el Hospital 12 de Octubre pasa a coordinar la sección de Clínica en relevo de María Luisa Vargas y Pascual Martínez, profesor de inmunología de la Universidad de Alicante, la de Docencia. Dos jóvenes fichajes, llenos de energía, ganas de trabajar, conocimientos y voluntad de servicio para la SEI y que estamos seguros llenarán de contenidos, con vuestra ayuda y participación, sus secciones correspondientes. Les estamos muy agradecidos por su implicación en la revista y les deseamos el mayor éxito en su nuevo reto editorial que emprenden.

Esperamos que los contenidos que os hemos preparado en este primer número del año 2021 os resulten interesantes y útiles y disfrutéis leyéndolos.

LOS EDITORES



CARMEN CÁMARA Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Desde la Junta Directiva de la SEI queremos comenzar esta tribuna felicitando al comité organizador de nuestro 42 Congreso Nacional por haber resuelto de forma excelente el tremendo reto al que se han enfrentado, el primer congreso virtual que afrontaba nuestra sociedad. El nivel científico no se ha resentido en absoluto y se han tratado temas de absoluta actualidad, como las vacunas ante SARS-Cov2. Todos hemos echado en falta el tiempo de discusión y encuentro posterior, pero es el precio a pagar por esta extraña nueva normalidad en tiempos de pandemia. Esperamos que para nuestro próximo congreso, que aprovechamos a anunciar que será en León del 21 al 24 de septiembre del 2022, podamos volver al formato presencial y recuperar este punto de encuentro entre socios tan necesario y enriquecedor para nuestra sociedad.

Es inevitable que hablemos de la campaña vacunal en curso, actualmente encaramos el inicio de vacunación en inmunodeprimidos tras muchas semanas previas de trabajo junto a otras sociedades científicas para que este grupo se definiera como prioritario. Todos estamos expectantes para ver el resultado de las vacunas en este grupo y estamos seguros que nuestra sociedad podrá aportar muchos datos que ayuden posteriormente a optimizar la estrategia más adecuada en posteriores tandas de vacunación en estos grupos de riesgo.

Se acaba de confirmar también la celebración de nuestro tercer curso de verano en la Universidad Menéndez Pelayo en Santander. El título de este año será "Inmunología en tiempos de pandemia" y se celebrará del 19 al 23 de Julio. El formato será combinado, presencial y en streaming, tanto para profesores como para asistentes. Es decir, que

habrá un número máximo de asistentes y profesores en el Palacio de la Magdalena y el resto asistirá por streaming. Se nos ha solicitado que los dos primeros días sean más de introducción a la inmunología pensando en estudiantes pregrado, estando los tres siguientes más enfocados a actualizar los últimos avances en el conocimiento de la respuesta inmunitaria frente a SARS-Cov2. Animamos a los miembros más jóvenes de nuestra comunidad SEI a que se inscriban, hay múltiples facilidades en forma de becas de la propia UIMP y de la SEI.

Por último, en nuestra última asamblea ya despedimos con cariño a nuestra compañera Francisca González Escribano que ha renunciado a su vocalía, ya le explicamos que seguiríamos contando con ella para que nos ayudase como siempre ha hecho. Pero lo que no hicimos es dar la bienvenida a su sustituto, Francisco Manuel Marco, así que aprovechamos a hacerlo en esta tribuna. Estamos muy contentos de que se incorpore a la junta y estamos seguros de que su entrada nos aportará un nuevo enfoque que es lo que siempre necesita toda junta directiva.

Nos despedimos con la frase del editorial de Nature del pasado 22 de Abril: *"Immunology shines in the dark"*. No es mal slogan para añadir a nuestros clásicos (pon un inmunólogo en tu vida, inmunopower...).

Un abrazo para toda la Comunidad SEI

CARMEN CÁMARA

Junta Directiva SEI



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



Los retos futuros de las vacunas contra la covid-19



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,
Universitat Politècnica de València

Llevamos un año de pandemia y el mundo ha hecho un esfuerzo tremendo, con mayor o menor acierto, para minimizar las devastadoras consecuencias de la covid-19. En este sentido, el mayor avance que ha generado la ciencia y la tecnología es el desarrollo meteórico de vacunas que disminuyen la gravedad de la infección y, esperamos, la transmisión de la enfermedad. Pero, no podemos cantar victoria pues, otra cosa que hemos aprendido con las variantes actuales es que, la infección irá cambiando con el tiempo y no sabemos cuánto durará esta protección. Por ello, hemos de ser conscientes de lo importante que es adelantarnos a lo que puede suceder en el futuro y así que no nos pille por sorpresa y podamos reducir su impacto. Por ello en este ensayo voy a tratar los retos de futuro que vamos a encontrarnos con relación a las vacunas.

1.- Desde el punto de vista de una pandemia de índole global, el mayor reto es la accesibilidad

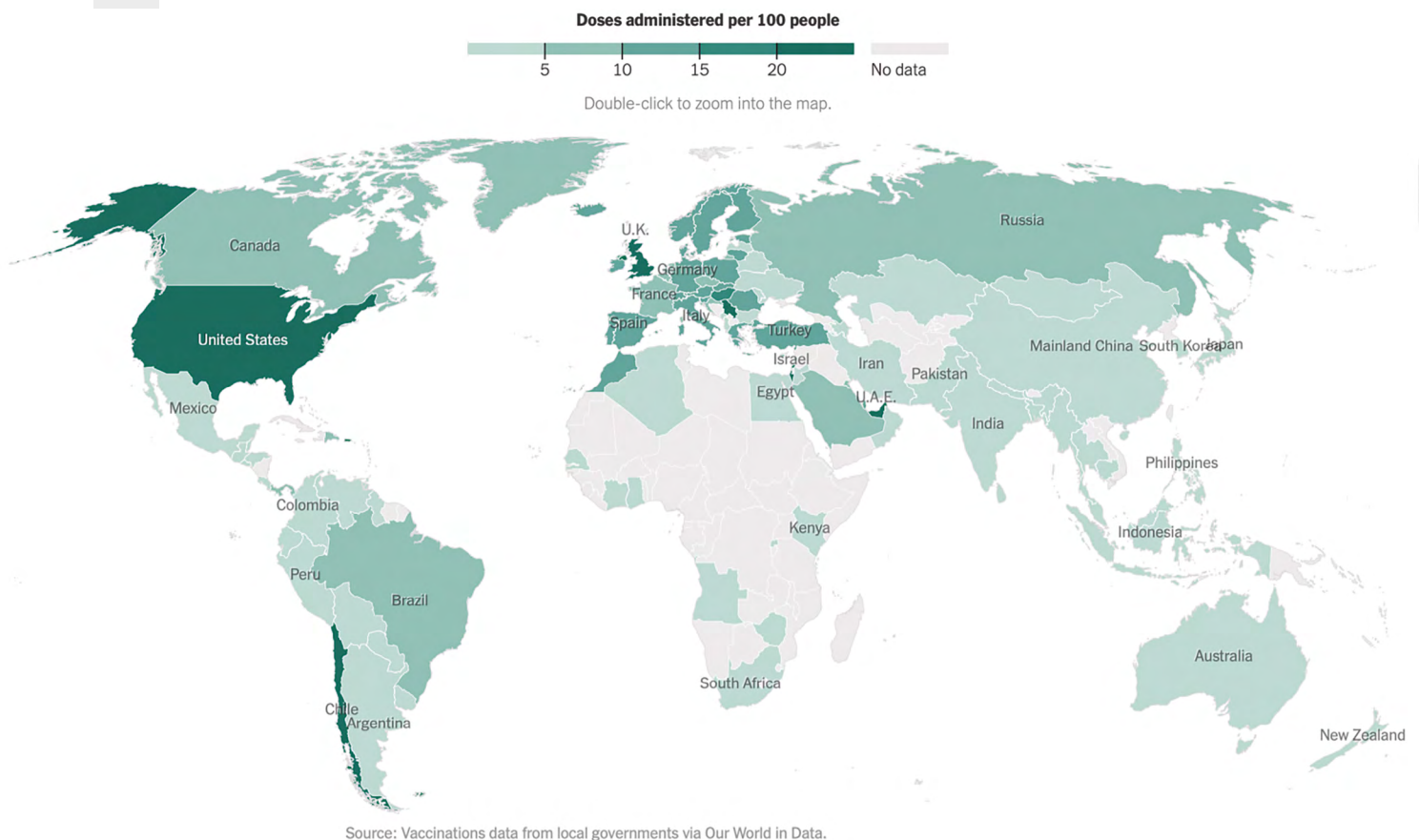
Para que una vacuna contra una pandemia sea eficaz tenemos que hacerla llegar a todas partes. Aunque solo sea de forma egoísta, no podemos permitirnos lugares donde el virus campe a sus anchas y evolucione generando nuevas variantes de escape para volvernos a atacar de nuevo. Que una vacuna sea accesible a nivel global implica superar cuatro limitaciones.

- Escalabilidad en su producción. Las vacunas de ARNm son en teoría las más sencillas de fabricar, pues no necesitan biofactorías y por consiguiente son un buen ejemplo de escalabilidad.
- Almacenamiento viable. Las vacunas de ARNm son también las más delicadas y las que necesitan almacenajes más exquisitos de al menos -20°C . Ello hace que no puedan estar disponibles a todo el mundo por el momento. Pero hay esperanzas de que mejore pues CureVac y Bayer ya tienen nanopartículas que se pueden almacenar a $+4^{\circ}\text{C}$.
- Abastecimiento. Problemas tecnológicos de producción, logísticos de distribución y políticos nos han mostrado como en algunos momentos ha habido un claro desabastecimiento en ciertas regiones. Estas barreras, muchas de ellas de carácter humano, no son aceptables.
- Coste razonable. Aunque se ha hecho un esfuerzo en bajar los precios de las vacunas estas siguen siendo caras para ciertos lugares del mundo. Necesitamos más solidaridad y compromiso internacional para garantizar que llegue a todos los países independientemente de su economía.



2.- Desde el punto de vista del diseño técnico de las vacunas tenemos los siguientes interrogantes

- ¿Cuánto ha de mutar un virus para que la vacuna deje de ser efectiva? ¿Serán efectivas vacunas contra nuevos epitopos del virus? Tenemos información contradictoria sobre la capacidad neutralizadora sobre las variantes sudafricana y brasileña de los anticuerpos generados en pacientes vacunados o recuperados de la infección. Hacen falta más estudios y con mayores cohortes para sacar conclusiones más reales y menos ambiguas.
- ¿Cómo será la actualización de las vacunas? ¿Cuánto cuesta rediseñar una vacuna? Para las vacunas de ARNm y los vectores virales es relativamente sencillo, porque solo tienen que sintetizar un nuevo fragmento de ADN (adenovirus), o ARNm (Pfizer y Moderna) modificado según convenga y luego insertarlo en la nueva vacuna. Además será necesario realizar pruebas en animales y en humanos para demostrar que efectivamente puede generar respuestas inmunes y que siguen siendo seguros. Otra alternativa más sofisticada será vacunas con una combinación de ARNm de spike que cubran las distintas secuencias que surjan y sean de interés por sus propiedades de escape inmunitario.
- ¿Es posible generar vacunas de amplio espectro y cubran toda la familia SARS-CoV? Los coronavirus han amenazado a la humanidad en los últimos 30 años de forma brutal. Recordemos a los primos hermanos de este SARS-CoV-2, SARS y MERS que afortunadamente se quedaron en epidemias pero con letalidades muy superiores a la covid-19. Las estudios de paleopatología y epidemiología apuntan a que la llamada gripe rusa de finales del siglo XIX tal vez fue la primera pandemia de coronavirus de la historia. Hoy en día existe un gran consenso de que las amenazas del futuro ya no serán solo nuevas variantes y zoonosis del virus de la gripe sino que tendremos que pensar en nuevos coronavirus también.



Porcentaje de población vacunada por países a 15 de marzo de 2021.

- ¿Podemos reducir el intervalo entre dosis? ¿Podemos conseguir una vacuna de una sola dosis? Este aspecto es importante pues sabemos que los anticuerpos que se generan contra el virus obligan a este a mutar para escapar de la presión del sistema inmunitario. Tras la primera dosis tenemos los anticuerpos de respuesta primaria y que son menos eficaces y menos abundantes que los que se generan tras la segunda dosis, los de la respuesta secundaria. Cuanto mayor es la duración de



la respuesta primaria (tiempo entre vacunaciones) más posibilidades tiene el virus de generar variantes de escape. Por ello las vacunas con adenovirus se diseñaron para generar inmunidad primaria y secundaria con una sola dosis. Pero tenían un subgrupo en el que administraron dos dosis, y encontraron que tenían respuestas inmunitarias mucho mejores. Ello les llevó a consultar a los reguladores y acordaron que pasarían a una estrategia de dos dosis. Es casi seguro que se debe a que la respuesta inmunitaria madura después de administrar una primera dosis y, si a la segunda administración se le da el tiempo suficiente para madurar, la respuesta que se obtiene refuerza la memoria inmunológica. Por contra, si se toma la segunda dosis demasiado pronto, la respuesta inmune no ha madurado completamente y puede haber hasta un poco de retroalimentación negativa y obtiene una respuesta mucho menor a la segunda dosis. La vacuna con vector adenoviral de Johnson & Johnson es de una sola dosis pero con menor eficacia global que las otras.

- Tenemos que reducir la inmunogenicidad vacunas y en este sentido la combinación de diferentes vacunas es otro enfoque posible que podría mejorar la flexibilidad y el rendimiento general de la vacuna. El mayor problema al que se enfrenta la combinación es que han sido diseñadas y producidas por empresas diferentes y es a veces imposible aunar intereses y procedimientos para poderlos llevar a cabo. En las formulaciones actuales, las 3 vacunas de adenovirus implican diferentes combinaciones de variantes de adenovirus; la vacuna Sputnik V usa Ad26 para la primera dosis y luego Ad5 para la segunda dosis, la vacuna AstraZeneca usa ChAdeno luego ChAdeno, y la vacuna Johnson & Johnson usa Ad26 (luego usaría Ad26 en la versión de 2 dosis). La mayor eficacia reportada para la vacuna rusa Sputnik V que usa dos adenovirus humanos distintos en comparación con el diseño de un adenovirus de chimpancé de AstraZeneca y sugiere la posibilidad de que la inmunidad contra el vector comprometa la eficacia de una segunda dosis de adenovirus idéntico. Para superar cualquier problema relacionado con la inmunidad anti-vector, el uso de una vacuna de ARNm o de proteína para potenciar la primera dosis de los vectores de adenovirus de Johnson & Johnson o AstraZeneca podría ser más eficaz que administrar una segunda dosis del mismo adenovirus.
- Y en este sentido surge otra duda ¿Cómo responderán las personas ya vacunadas o inmunizadas a las nuevas vacunas? Por un lado tenemos el problema de vector que no podremos volver a usar el mismo para no perder eficacia. Pero hay otro problema no menos importante y más difícil de solucionar y es cuanto cambia spike de una variante a otra. Me explico, la proteína tiene casi 1300 aminoácidos, de los cuales solo uno o muy pocos varían de una variante a otra. Con las primeras inmunizaciones se generan anticuerpos contra la proteína completa. Si vacunamos con una proteína casi idéntica se reforzará la producción de los anticuerpos de memoria ya existentes y esto puede dificultar estadísticamente que los nuevos aminoácidos de las variantes sean inmunogénicos y por lo tanto no se logre generar una potente inmunidad contra las nuevas variantes.

3.- Desde el punto de vista médico hay también cuestiones y limitaciones

- ¿Hay que vacunar a las personas previamente infectadas, especialmente las de menos efectos adversos? Las vacunas de ARNm parecen desencadenar efectos adversos fuertes (aunque de corta duración) como dolores de cabeza y fiebre leve en personas que han sido previamente infectadas con COVID-19. Una posible solución al problema de los efectos adversos podría ser usar la vacuna de proteína Novavax (si está aprobada) para aumentar los niveles de anticuerpos en pacientes que se han recuperado de COVID-19, particularmente en individuos más jóvenes. Esta vacuna parece provocar menos efectos adversos que las vacunas de ARNm, pero tuvo una eficacia comparable en un ensayo de fase 3 del Reino Unido. Sin embargo, se necesitan datos de ensayos clínicos cuidadosamente diseñados para abordar estos problemas e informar las mejores decisiones.
- ¿Es posible restringir el uso de vacunas menos efectivas a los jóvenes, más asintomáticos y con menor carga y más fáciles de neutralizar? No parece una idea descabellada pues sufren con menos virulencia la enfermedad.
- Tenemos que educar a la población a ponerse la que se les haya asignado. Estamos viviendo un exceso de información en tiempo real y que en ciertas ocasiones puede ser mala información. Me estoy refiriendo al caso de AstraZeneca donde claramente los beneficios son superiores a los riesgos y que no se producen más trombos en los vacunados que en la población normal. La farmacovigilancia no se puede trabajar bien en estas condiciones de alarmas infundadas y tal vez bajo el influjo de intereses políticos, económicos y estratégicos que manipulan los hechos. Es un ejemplo de que casualidad no es causalidad y que el principio de prudencia en medicina no se ha empleado adecuadamente. Hay miedo y desconfianza en la población y este sentimiento lleva al rechazo de algunas vacunas, lo que no es bueno para el control de la enfermedad.
- ¿Habrá que vacunar a los bebés como una vacuna más de la rutina pautada? Si el coronavirus ha llegado para quedarse con nosotros tal vez sea una de las acciones de salud pública más necesarias de futuro. Proteger a los niños contra la infección por SARS-CoV-2 es tanto una obligación ética como una necesidad práctica y hemos de priorizar las necesidades de los niños. Si no conseguimos el mantenimiento de las escuelas abiertas y seguras no daremos un paso en la dirección correcta pues si los niños están en casa, los padres no pueden entre otras cosas trabajar. Debemos minimizar el riesgo de los niños, maximizar sus posibilidades de regresar a la escuela y mitigar los efectos de la pandemia en sus familias.



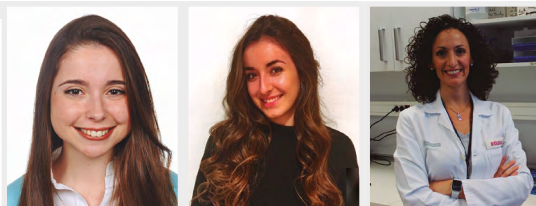
- ¿Si se imponen nuevas variantes de escape vacunal, cuando debemos cambiar a las nuevas vacunas? No crean que es fácil en este escenario determinar en qué momento hemos de dejar de usar unas (y tal vez perderlas para siempre) y empezar a usar otras que queremos sean efectivas y lo más duraderas posibles.
- Y ya por último, ¿Cómo será el diseño de los nuevos ensayos clínicos? ¿Cuántos datos necesitarán para su aprobación?

Y para finalizar un ejemplo práctico a modo de conclusión. En el año 1963 se inició la vacunación contra el sarampión, posiblemente la enfermedad más contagiosa del mundo ($R_0 \approx 15$). Como el sarampión no tiene reservorios fuera de los humanos, una buena campaña global parecía hacer un objetivo factible su erradicación mundial. La campaña redujo la incidencia del sarampión pero no lo erradicó. Por ejemplo desigualdades en su administración condujeron a que el sarampión se convirtiera de manera desproporcionada en una enfermedad de los niños negros e hispanos. Afortunadamente este problema quedó resuelto hasta que recientemente los movimientos anti-vacunas consiguieran que muchos bebés volvieran a no vacunarse y por ello se están observando rebrotes en USA mayoritariamente. Esta historia de la vacuna contra el sarampión nos recuerda que tenemos la obligación de brindar acceso equitativo e información clara a todo el mundo. Que la duda y la desconfianza pueden socavar las vacunas seguras y eficaces y las valiosas iniciativas de salud pública. La planificación para la implementación de la vacunación contra el SARS-CoV-2 requiere no solo elaborar detalles de distribución, prioridad y cadenas de frío, sino también estrategias para llegar a las personas que son desconfiadas, indecisas, dudosas o francamente opuestas.

"La [versión original](https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=936) de este artículo fue publicada en el blog del autor, <https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=936>".



La importancia de los neutrófilos en la inmunotrombosis



MARTA HUESO, ALBA GIL, PILAR MEDINA

Grupo de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis y Biología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Introducción a la inmunotrombosis

La coagulación sanguínea es un proceso biológico que se inicia rápidamente tras un daño vascular, cuya finalidad es reparar el tejido dañado y mantener la homeostasis sanguínea. Asimismo, conforma el primer sistema de regulación humoral ante los patógenos, dado que las lesiones que implican sangrado, son potenciales focos de entrada de microorganismos. Ello ha originado el término inmunotrombosis, cuya aparición surgió de la necesidad de definir la respuesta inmunitaria innata inducida por la formación de trombos venosos, especialmente en la microvasculatura. Este concepto descrito por primera vez por B. Engelmann y S. Massberg en 2013 evidencia las complejas interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema de coagulación. Ambos trabajan de manera conjunta e involucran una gran variedad de mecanismos moleculares y celulares responsables de la inflamación que, a su vez, promueven la formación de coágulos. Esta respuesta se propone como un vínculo evolutivo de defensa que se ha conservado en el tiempo para impedir la diseminación de los patógenos en el organismo de forma incontrolada.

La trombosis, que se produce por la formación de un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo obstruyendo la libre circulación del flujo sanguíneo, encabeza la lista de las principales causas de muerte e incapacidad a nivel mundial. Sin embargo, la formación de coágulos no solamente representa un proceso patológico puesto que, cuando se produce una herida, la coagulación también desempeña un papel esencial en la defensa del sistema inmunitario.

En la inmunotrombosis juegan un papel crucial tanto células inmunitarias como proteínas de la coagulación, lo cual permite y favorece el reconocimiento, la retención y la destrucción de patógenos de forma localizada, así como la hemostasia mediante el desarrollo de un andamio intravascular o trombo. Con ello, se brinda protección al organismo ayudando a mantener su integridad. De este modo, estos coágulos sanguíneos formados por plaquetas activadas, leucocitos y factores de coagulación aíslan las infecciones ya que ayudan a los leucocitos a adherirse y migrar al foco de infección. Este proceso finamente regulado, de alterarse puede dar lugar a complicaciones potencialmente catastróficas como la coagulación intravascular diseminada, la trombosis venosa, el infarto agudo de miocardio o los accidentes cerebrovasculares. Por tanto, la disregulación del sistema inmunitario o de la coagulación pueden promover la activación incontrolada del otro sistema y viceversa. Consecuentemente se genera un círculo vicioso de activación inmune desenfrenada y de formación de trombos.

El papel de los neutrófilos en la inmunotrombosis

Los neutrófilos son las primeras células reclutadas al producirse una lesión vascular de manera previa a la generación de un trombo. Conforman la población leucocitaria más abundante en la fase inicial de un trombo venoso; aproximadamente el 70% y contribuyen por dos vías a su formación. Por una parte, activando directamente el factor XII, componente inicial de la cascada de coagulación por la

vía intrínseca, y por otra generando *neutrophil extracellular traps* (NETs). En el año 2004 Brinkmann y colaboradores fueron los primeros en describir estas estructuras como redes de fibras extracelulares compuestas por DNA, histonas y proteínas de los gránulos y el citoplasma que son liberadas por neutrófilos activados. Tras la activación de los neutrófilos por un estímulo como la presencia de bacterias o citoquinas proinflamatorias, la histona H3 se hipercitrulina y, como consecuencia, se descondensa la cromatina. Esto conlleva al proceso de NETosis o extravasación del contenido nuclear y citoplasmático al medio externo. El DNA liberado por estas células junto con la histona H3 citrulinada se asocian con enzimas que se encuentran en el interior de los gránulos, como la mieloperoxidasa, catepsina G y elastasa y junto a proteínas que se encuentran en el citoplasma como la calprotectina. Así pues, los NETs están compuestos por constituyentes citoplasmáticos, granulares y nucleares que desarmen y destruyen los patógenos extracelularmente. En la Figura 1 se pueden ver diferentes condiciones patológicas bajo las cuales se pueden activar los neutrófilos e inducir la formación de NETs.

Existen dos tipos de NETosis: la NETosis lítica o suicida y la NETosis vital. La NETosis lítica es aquella en la que se produce la rotura de la membrana nuclear, de manera que se libera la cromatina al citoplasma. También se produce la desintegración de la membrana plasmática de los neutrófilos que deja expuestos al exterior el DNA, las histonas y las proteínas granulares como la mieloperoxidasa y la elastasa. Este proceso hace que el neutrófilo pierda sus funciones fagocíticas y quimiotácticas y, finalmente, lo conduce a su muerte. Por el contrario, la NETosis vital se caracteriza por la formación de NETs en ausencia de roturas en las membranas nuclear y citoplasmática de los neutrófilos, lo que permite que estos conserven sus funciones.

A pesar de que inicialmente los NETs fueron identificados exclusivamente como un mecanismo de defensa para atrapar y eliminar a patógenos invasores de forma localizada, se ha descrito que los NETs también tienen la posibilidad de activar la vía extrínseca e intrínseca de la coagulación. Esto se debe a que proporcionan un andamio que estimula la adhesión y agregación plaquetaria, la captura de microvesículas, y la formación y deposición de fibrina, todo lo cual ayuda a estabilizar el coágulo. Además, la superficie polianiónica de los NETs activa a las proteínas de la fase de contacto como el factor XII y estimula la unión de las vesículas ricas en factor tisular permitiendo el inicio de la

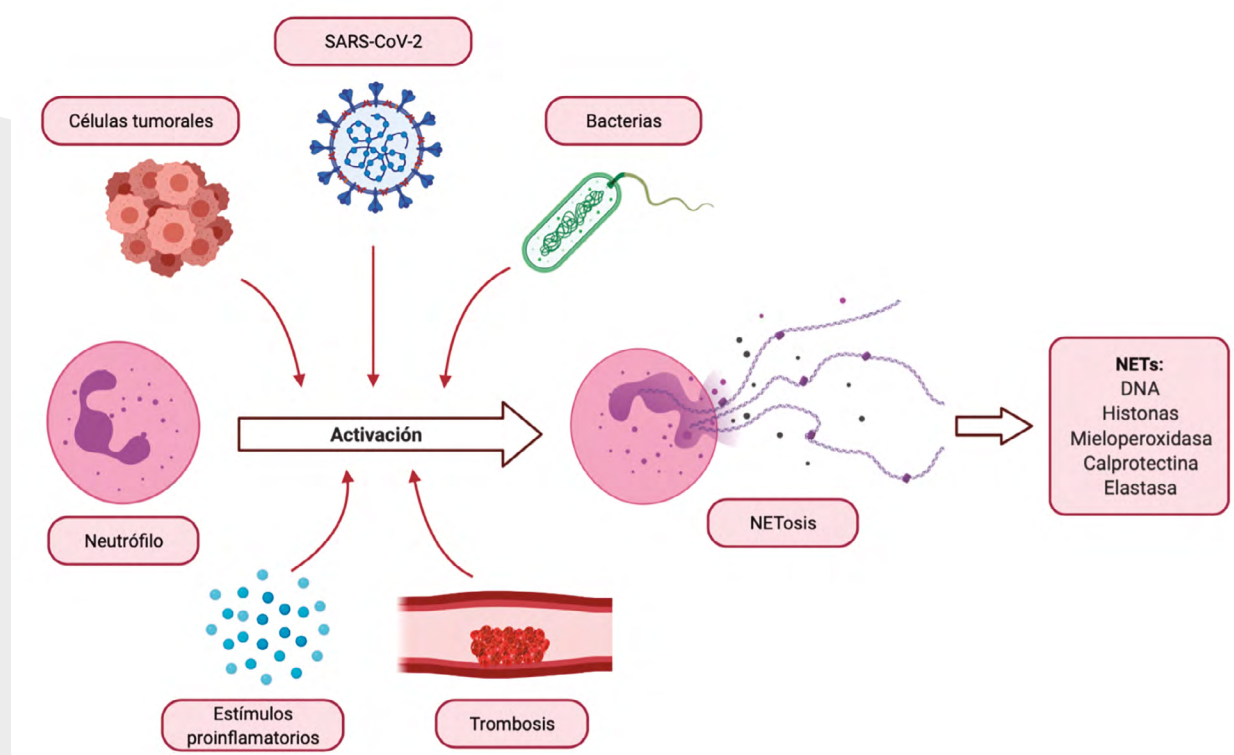


Figura 1. Esquema representativo de diferentes estímulos patogénicos y patologías que desencadenan el proceso de NETosis. (Figura de elaboración propia)

cascada de la coagulación. Al mismo tiempo, los NETs pueden inhibir la acción de los anticoagulantes naturales, potenciando todavía más la formación de un coágulo. Se ha observado que las histonas incluidas en la estructura de los NETs tienen la capacidad de inhibir las funciones anticoagulantes que desempeñan la proteína C y la trombomodulina. Consecuentemente, al restringir la activación de estas proteínas, se produce un aumento de la generación de trombina y, con ello, las probabilidades de sufrir algún tipo de riesgo trombótico. En esta línea, Martos y colaboradores en 2020 estudiaron marcadores de activación de neutrófilos, entre ellos el DNA libre circulante (cfDNA), la calprotectina y la mieloperoxidasa en pacientes con tromboembolismo venoso (TEV). En sus ensayos demostraron que los niveles de estos marcadores incrementan en dichos pacientes, lo que los hacía más propensos a sufrir trombosis. Del mismo modo, estos pacientes presentaban concentraciones bajas de proteína C activada, lo cual puede promover la NETosis y de nuevo acrecentar el riesgo trombótico. Además, se ha visto que la elastasa asociada a los NETs es capaz de degradar al inhibidor de la vía del factor tisular, lo cual limita una vez más su función anticoagulante.

Por último, cabe destacar que los NETs también son una pieza clave en el proceso de degradación de los coágulos puesto que deben ser eliminados para una correcta restauración del flujo sanguíneo normal durante la trombolisis. El activador tisular del plasminógeno, que se encarga de disgregar la fibrina, no es capaz por sí solo de eliminar completamente un coágulo, siendo necesario también degradar el Factor von Willebrand y los NETs. La interacción de ambos ha demostrado contribuir a la formación de trombos venosos y arteriales, así como a la inflamación. Así pues, para la correcta lisis de un coágulo, se requiere una acción combinada del activador tisular del plasminógeno y DNasa I del plasma para posibilitar la lisis total del andamio extracelular de DNA desprendido durante la NETosis y de la estructura del coágulo y así restablecer el flujo sanguíneo. De hecho, se ha visto que los pacientes con microangiopatías trombóticas tienen una mayor capacidad de generar NETs que los individuos sanos y, además, existe una menor concentración de DNasa I en plasma, lo cual reduce la degradación de los NETs y potencia el desarrollo de estos trombos localizados.

Todos estos mecanismos revelan la importancia del papel de los neutrófilos, el proceso de NETosis y las estructuras de los NETs en la trombosis, haciendo evidente la relación existente entre sistema inmunitario y la formación de coágulos. Así, la íntima relación entre coagulación e inmunidad en el marco de la inmunotrombosis, puede facilitar el desarrollo de nuevas terapias antitrombóticas dirigidas que no interfieran en la hemostasia del paciente.

El papel de los NETs y la inmunotrombosis en el cáncer

La trombosis se posiciona como la segunda causa de muerte en pacientes oncológicos. Además de aumentar la morbilidad, es un indicador de mal pronóstico y empeora la calidad de vida en estos pacientes. Sin embargo, este proceso a menudo carece de una etiología clara. Entre los diferentes tipos de trombosis, en pacientes con cáncer es más frecuente el TEV (entre el 4 y el 20%) que la trombosis arterial (entre el 2 y 5%), y ambas conllevan un aumento de la mortalidad.

Se ha observado que las tasas de incidencia de trombosis varían dependiendo del tipo de cáncer. En primer lugar, entre los tipos de cáncer más trombogénicos se encuentran el pancreático, el endocrino y los que se localizan en cabeza y cuello con unos valores de Odds Ratio (OR) ajustados por edad y sexo comprendidos entre 16,75 y 7,54. Por otro lado los tumores de colon, pulmón, ginecológico y mama muestran un riesgo intermedio con unos valores OR entre 4,04 y 2,94. Y por último, la leucemia, el cáncer de próstata y el melanoma tienen un riesgo bajo presentando un rango de OR entre 1,77 y 0,78.

Las células cancerígenas inducen un estado de hipercoagulabilidad a través de diversos mecanismos, como la producción de moléculas proagregantes y procoagulantes y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Estas activan las células endoteliales, plaquetas y leucocitos, dando lugar en último término a la neutrofilia. Por ello, diversos estudios han demostrado una mayor tendencia hacia la formación de NETs en varios modelos tumorales, sugiriendo que los tumores tienden a propiciar un aumento de neutrófilos en sangre periférica de manera sistémica.

La presencia de los NETs en tumores se ha relacionado con un peor pronóstico, ya que son capaces de facilitar la proliferación e inhibir la apoptosis de células tumorales. En 2012, Demers y colaboradores identificaron la cromatina extracelular liberada en la extravasación de los neutrófilos durante el proceso de NETosis como origen de la trombosis asociada a cáncer, lo que la convertiría en una posible diana para reducir la formación de trombos en estos pacientes.

Asimismo, los NETs aumentan la adhesión de las células tumorales circulantes y fomentan la metástasis en algunos tipos de cáncer, como en el de pulmón, colon y mama. En un estudio realizado por Hisada y colaboradores en 2017, se observó que la presencia del factor estimulante de colonias de granulocitos en los tumores da lugar a un aumento de los niveles de neutrófilos lo que puede aumentar la generación de NETs, incrementando así el desarrollo de trombosis en pacientes con carcinoma pulmonar.

En el último año, Oto y colaboradores han demostrado que los niveles de calprotectina en plasma, una proteína granular que se encuentra en el citoplasma de los neutrófilos y componente de los NETs, puede representar un biomarcador para predecir el riesgo de desarrollar TEV en pacientes con adenocarcinoma pancreático ductal y colangiocarcinoma extrahepático. Así, observaron un aumento en la concentración de calprotectina antes de la cirugía en pacientes que desarrollan TEV durante el seguimiento, comparado con pacientes que no sufrieron complicaciones trombóticas.

Respecto a otros tipos de cáncer, los pacientes con tumores intracraneales tienen un mayor riesgo trombótico en comparación con aquellos con otros tipos de tumores, siendo el glioma el más trombogénico de los tumores intracraneales. Además, el riesgo de desarrollar TEV puede aumentar cuando al paciente se le somete a una cirugía. Recientemente, Oto y colaboradores han estudiado el papel de diferentes marcadores de activación de neutrófilos (MPO, calprotectina y cfDNA) en plasma de pacientes con glioma y meningioma antes de la cirugía para extirpar el tumor como posibles biomarcadores del desarrollo de embolismo pulmonar (EP) incidental postquirúrgico. Observaron que los niveles de estos marcadores de NETs podrían predecir antes de la cirugía el riesgo de EP incidental postquirúrgico en pacientes con glioma. Con ello, fueron capaces de establecer un modelo predictivo para el desarrollo EP en pacientes con glioma. En pacientes con meningioma, el tipo de tumor intracraneal benigno más frecuente, los marcadores de activación de neutrófilos no ayudaron a predecir el riesgo de EP postquirúrgico.

Los estudios anteriormente mencionados demuestran el potencial de los NETs como biomarcadores para el diagnóstico precoz de las complicaciones trombóticas en los pacientes con cáncer y podrían representar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del TEV en los pacientes oncológicos con el fin de instaurar una tromboprofilaxis personalizada y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Actualidad, perspectivas de futuro y conclusiones

En la actualidad, la inmunotrombosis ha cobrado importancia debido a que se han observado coagulopatías asociadas a pacientes enfermos de COVID-19, que evidencian de nuevo las interacciones existentes entre el sistema inmunitario y las vías de coagulación, en este caso ante este reto infeccioso. Durante el proceso de infección viral por SARS-CoV-2, se produce una activación inusual del sistema inmunitario que da lugar a diversas complicaciones trombóticas, entre las cuales se encuentra la aparición de microtrombos en la región pulmonar o la formación de TEV u otros eventos arteriales, incluso dos meses tras el alta en aquellos pacientes más graves.

Los neutrófilos de pacientes con COVID-19 parecen presentar una mayor tendencia a liberar NETs de manera desmesurada en comparación con individuos sanos. Paralelamente, se ha observado una aparición creciente de estudios que evidencian que los marcadores de formación de NETs correlacionan con la gravedad y con una menor supervivencia a la enfermedad. Así, en un estudio reciente, Middleton y colaboradores han propuesto que las manifestaciones clínicas severas de COVID-19 pueden ser, en parte, debidas a la formación descontrolada de NETs y a una disregulación de la inmunotrombosis como respuesta de defensa contra el virus.

Si los NETs implicados en inmunotrombosis están relacionados con la inflamación y la trombosis desarrolladas tras la infección por el virus SARS-CoV-2, la disgregación e inhibición de los NETs podría ser una interesante estrategia terapéutica. De hecho, algunos ensayos clínicos se centran en el estudio de moléculas capaces de bloquear la formación de NETs, entre ellas la DNasa, el dipiridamol o inhibidor de NETs, que puedan servir como terapias efectivas contra las complicaciones trombóticas del SARS-CoV-2. De este modo, a través de la corrección y modificación de la inmunotrombosis, quizás se podría lograr prevenir el desarrollo de las manifestaciones clínicas más severas de la COVID-19.

Como hemos visto, existe una creciente evidencia respaldada por numerosos estudios que indican y destacan que los NETs desempeñan un papel fundamental en el proceso de generación de trombos. Por ello, el desarrollo de terapias contra los NETs podría suponer una intervención más segura que la que ofrecen los agentes antitrombóticos disponibles actualmente en el mercado. Sin embargo, se necesita más investigación al respecto que nos ayude a conocer los beneficios que pueden aportar, sin olvidar el importante papel que ejercen en el sistema inmunológico innato.

Además, la implicación de los NETs en el desarrollo de complicaciones trombóticas en los pacientes oncológicos y el aumento de sus niveles en estos pacientes refuerza el interés del estudio de los NETs no solo como biomarcadores, sino como una nueva diana terapéutica para bloquear su potencial protrombótico en el cáncer.

En conclusión, la inmunotrombosis es un proceso complejo en el que participan numerosos componentes, entre los cuales los neutrófilos y los NETs desarrollan un papel fundamental. El conocer los mecanismos subyacentes en la generación y resolución de los NETs podría presentar un gran potencial en el desarrollo de nuevos tratamientos con el objetivo de combatir las enfermedades trombóticas de mayor prevalencia y mejorar el pronóstico en otras, como el cáncer. Por ello, es vital y necesario un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la inmunotrombosis así como promover la traslación de todas las investigaciones que se están llevando a cabo al ámbito clínico.

NOTAS Y REFERENCIAS

- 1 Engelman B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:34-45.
- 2 Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. Covid-19-associated coagulopathy: An exacerbated immunothrombosis response. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620943293.
- 3 Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb Res*. 2018;170:87-96.
- 4 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532-1535.
- 5 Paramo JA. Neutrophils as instigators of thrombosis: Beyond antimicrobial protection. *Rev Clin Esp*. 2020.
- 6 Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, Scadden DT, Wagner DD. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:13076-13081.



INMUNÓLOGAS

**Estimados compañeros inmunólogos:**

Desde la junta directiva de la SEI, hemos pensado hacer una nueva sección en la revista Inmunología dedicada a visibilizar el trabajo de las mujeres inmunólogas en todos los ámbitos de nuestra Sociedad. Aprovechamos el número de marzo para inaugurar esta sección, dentro de las actividades del día 8 de marzo. Cada 8 de marzo conmemoramos el Día Internacional de la Mujer declarado por la ONU en 1975. Este día no sólo es importante por recordar la huelga de las trabajadoras del textil de 1857 en Nueva York para reivindicar unas mejores condiciones laborales, sino que es una fecha memorable para las mujeres en España. El 8 de marzo de 1910 se autorizó la matriculación de mujeres en las carreras universitarias públicas sin previa consulta de "superioridad".

Hace más de un siglo de este hecho y se ha avanzado enormemente, aunque todavía nos queda camino para alcanzar la igualdad en todos los aspectos. Por eso, queremos comenzar esta sección con el perfil de la primera catedrática de inmunología y primera presidenta de la SEI. Una persona que no sólo ha iluminado el campo de la inmunología con sus ideas, trabajos y conocimiento, sino con su personalidad. Hay personas que son un faro que orienta a navegantes, Dolores lo ha sido y lo sigue siendo con su inteligencia y su sonrisa.

Un saludo y seguimos navegando.



MARÍA MONTOYA

Centro de Investigaciones Biológicas

Margarita Salas

Inmunología Viral: Terapias y Vacunas



Semblanza de la Profesora Dolores Jaraquemada Pérez de Guzmán, una científica dotada de una sabiduría de amplio espectro

Dolores Jaraquemada estudió biología en la universidad de Sevilla y poco después de acabar su carrera, su inquietud la llevó en 1975 al laboratorio de H Festenstein, uno de los pioneros en el estudio de HLA, en el London Hospital. En este laboratorio realizó su tesis doctoral y participó de forma destacada en la identificación de la asociación de HLA-DRW4 con la artritis reumatoide, cuando estas asociaciones aun no eran bien conocidas ni bien establecidas. Participó del ambiente de la inmunología del Londres del final de los 70 y

principios de los 80, cuando se estaban definiendo muchos de los conceptos básicos de la inmunología celular. Dolores vivió ese mundillo a la vez científico, bohemio, acogedor en lo personal y progresista en lo político, previo al efecto de la revolución conservadora. Intrigada por los mecanismos celulares en que intervenían las moléculas HLA -más que en la repetitiva disección de las asociaciones y los polimorfismos- trabaja desde entonces en la elucidación de los mecanismos de procesamiento y presentación por HLA, tanto en situaciones fisiológicas



como en autoinmunidad, un amor de más de 40 años. No mucha gente ha demostrado la persistencia de Dolores en la persecución de un objetivo científico. Esta línea la proseguiría en la Fundación Jiménez Díaz, en Madrid, con José Antonio López de Castro y luego en el laboratorio de Eric Long en NIH en Washington. Este periodo fue muy productivo científicamente y excitante también porque a no muchos kilómetros, en Boston, Don Wiley trabajando en el laboratorio de Jack Strominger consiguió resolver la estructura general de las moléculas HLA de clase I y clase II, aportando una explicación estructural a los resultados de los experimentos de Dolores y de otros.



Las circunstancias familiares llevaron a Dolores a Barcelona y mediante una de las llamadas becas de reincorporación se unió al laboratorio de inmunología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, un hospital afiliado a la Universitat Autònoma de Barcelona, y con ello empezó una etapa bastante más dura en su desempeño científico. Sin embargo, y a pesar de medios limitados, si que tuvo la oportunidad de trabajar en autoinmunidad tiroidea donde se puede disponer de tejido autoinmune humano. Ello le permitió analizar de forma detallada a nivel de poblaciones y también clonal, la respuesta autoinmune celular en estas glándulas, realizando observaciones originales que son referencia en este campo, al mismo tiempo que demostraba la presencia de los péptidos de antígenos tiroideos asociadas a las moléculas HLA tanto del tiroides como del timo. En ese periodo se puso en marcha también la unidad de inmunología

del departamento de Biología Celular y Fisiología de la UAB convirtiéndose en catedrática, la primera mujer en alcanzar el máximo nivel académico en Inmunología en España. Aunque no una entusiasta de la docencia originalmente, Dolores asumió lo que consideró una responsabilidad ineludible y ha dedicado los últimos 25 años a organizar una docencia de calidad en el campus de la UAB. Gracias a ella y al joven equipo que consiguió incorporar, una generación entera de graduados en biociencias de la UAB ha recibido una formación avanzada en inmunología generando ya algunos científicos destacados. De nuevo y a pesar de no ser su vocación original, ha ido asumiendo cargos de

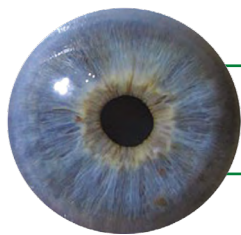
servicio a la comunidad científica como presidenta de la Sociedad Catalana de Inmunología y de la Sociedad Española de Inmunología, y hasta recientemente la dirección del departamento de Biología Celular, Fisiología y Inmunología de la UAB, ese departamento que inicialmente la acogió a ella y a la inmunología con escepticismo, pero para el que ahora la inmunología se ha convertido en una de sus joyas, incorporando incluso la palabra inmunología en su nombre. La sabiduría no sólo científica esa sabiduría -llámese intuición- para las relaciones humanas de Dolores ha conseguido algo que parecía, cuando menos, difícil. Otro logro de su equipo, junto con el de A

Celada fue el master interuniversitario de inmunología avanzada, ahora en parte fusionado con el master erasmus mundus de vaccinología (LIVE; Leading International Vaccinology Education). Puede que el secreto es que en ella además del conocimiento late una bondad intrínseca que derrota incluso a aquellos que compiten con ella en estos mundos académicos e investigadores no siempre tan amables como Dolores. A punto de jubilarse, puede mirar hacia atrás con satisfacción. Ella confiesa que es consciente de que ha perdido muchas oportunidades en investigación. Pero su labor de creación de una estructura académica dedicada a la inmunología en la UAB, supone una gran aportación que sin duda ha supuesto un ejercicio importante de generosidad.

Ricardo Pujol-Borrell

*Catedrático de Inmunología
Universitat Autònoma de Barcelona*





Visión del autor

Sci. Adv. 7, eabb9965 (2021)

Immune synapse instructs epigenomic and transcriptomic functional reprogramming in dendritic cells

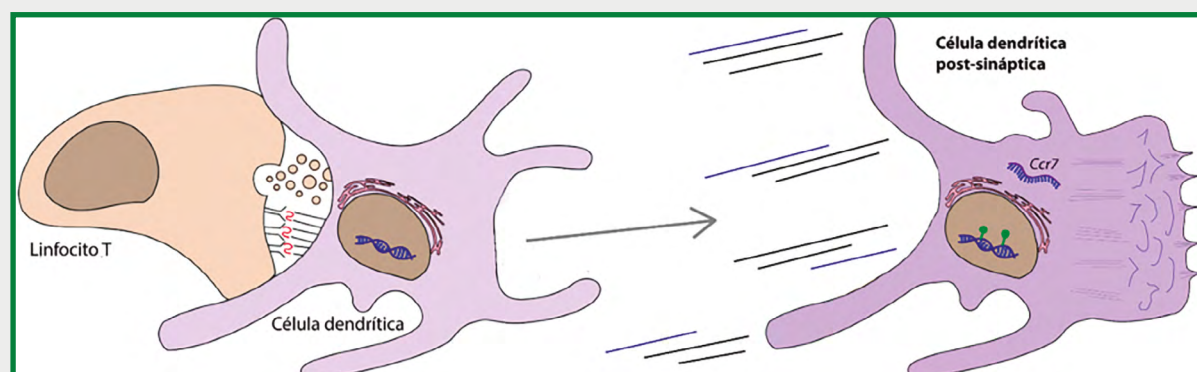
Ana Alcaraz-Serna^{1,2}; Eugenio Bustos-Morán^{1,2}; Irene Fernández-Delgado^{1,2}; Diego Calzada-Fraile²; Daniel Torralba²; Ester Marina-Zárate²; Erika Lorenzo-Vivas²; Enrique Vázquez²; Juliana Barreto de Albuquerque³; Nora Ruef³; Manuel José Gómez²; Fátima Sánchez-Cabo²; Ana Dopazo²; Jens V. Stein³; Almudena Ramiro²; Francisco Sánchez-Madrid^{4,2,*}

¹Immunology Department, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, 28006 Madrid, Spain; ²Vascular Pathophysiology Department, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), 28029 Madrid, Spain; ³Department of Oncology, Microbiology, and Immunology, University of Fribourg, 1700 Fribourg, Switzerland; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), 28029 Spain. *These authors contributed equally to this work.

[†]Corresponding author. Email: fsmadrid@salud.madrid.org.

doi: 10.1126/sciadv.abb9965

Tradicionalmente, la función principal de las células dendríticas (DC) se ha descrito como la iniciación de la respuesta inmune adaptativa a través de la presentación antigénica. Este proceso se lleva a cabo tras un contacto directo entre un linfocito T y una célula dendrítica y que se conoce como sinapsis inmunológica. Sin embargo, poco se conoce del papel de las DC después de la formación de la sinapsis inmune (DC postsinápticas), puesto que el estudio de dicho proceso principalmente se ha focalizado en las consecuencias sobre la activación de las células T y la generación de memoria. En este estudio, describimos que, tras la formación de una sinapsis inmune productiva, las DC postsinápticas cambian su programa de expresión genética, lo cual se correlaciona además con cambios epigenéticos como la accesibilidad del ADN y la metilación de histonas. Uno de los genes que aumenta tanto a nivel genético como epigenético en las DC postsinápticas es el receptor de quimiocinas *Ccr7*. De acuerdo con los cambios observados, las DC postsinápticas migran de manera más eficiente *in vitro* hacia el ligando de CCR7, CCL19, y son capaces de llegar más rápido y eficientemente a los ganglios linfáticos drenantes en un modelo



in vivo. Este trabajo describe una población de células dendríticas previamente desconocida cuya transcriptómica, epigenómica y su capacidad migratoria cambian en respuesta a un contacto antigénico productivo con las células T.

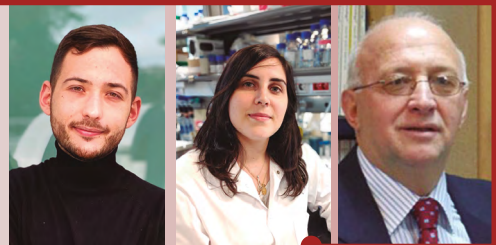


POR DIEGO CALZADA FRAILE¹, IRENE FERNÁNDEZ DELGADO^{1,2} Y FRANCISCO SÁNCHEZ MADRID^{1,3}.

¹Vascular Pathophysiology Department, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid.

²Immunology Department, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid.



Papel de la chaperona CCT como integrador del dinamismo del citoesqueleto y el metabolismo de la célula T en la sinapsis inmunitaria

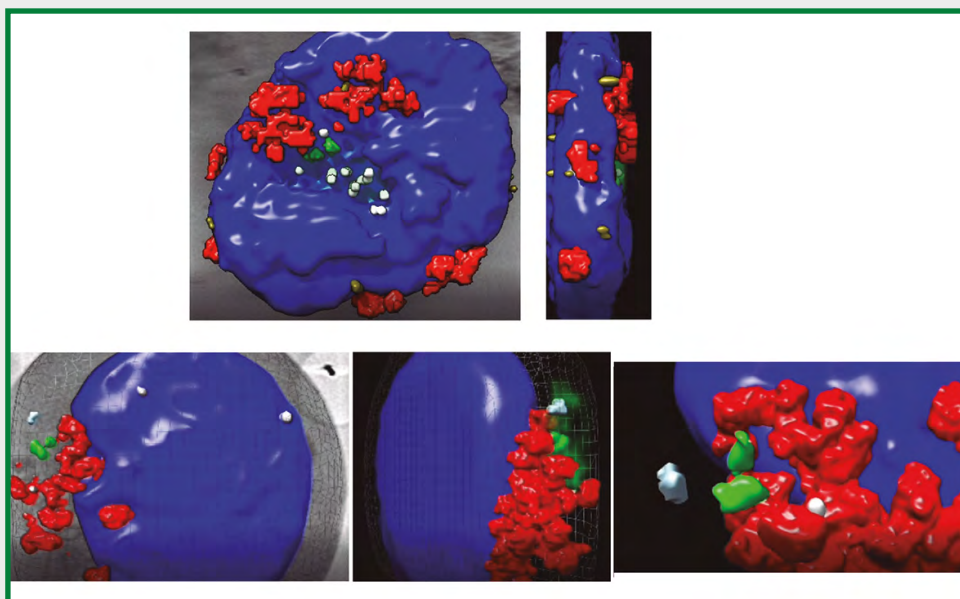
N B Martín-Cofreces^{1,2,3}; F J Chichón⁴; E Calvo^{3,5}; D Torralba^{6,2}; E Bustos-Morán^{6,2}; S G Dosil^{6,2}; A Rojas-Gómez^{6,2}; E Bonzon-Kulichenko^{3,5}; J A López⁵; J Otón⁷; A Sorrentino⁸; J C Zabala⁹; I Vernos^{10,11,12}; J Vázquez^{3,5}; J M Valpuesta^{1,3}; F Sánchez-Madrid^{1,2,3}

¹Immunology Service, Hospital Universitario de la Princesa, UAM, IIS-IP. Madrid, 28006 Spain; ²Area of Vascular Pathophysiology, Laboratory of Intercellular Communication, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares-Carlos III, Madrid, 28029 Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), 28029 Spain; ⁴Department of Macromolecular Structure, Computational Systems Biology Group, Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid, 28049, Spain; ⁵Laboratory of Cardiovascular Proteomics, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares-Carlos III, Madrid, 28029 Spain; ⁶Immunology Service, Hospital Universitario de la Princesa, UAM, IIS-IP. Madrid, 28006 Spain; ⁷Structural Studies Division, MRC Laboratory of Molecular Biology, Francis Crick Avenue, Cambridge CB2 0QH, UK; ⁸ALBA Synchrotron Light Source, Cerdanyola del Vallès, Barcelona 08290, Spain; ⁹Departament of Molecular Biology, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, 39005 Spain; ¹⁰Centre for Genomic Regulation (CRG), The Barcelona Institute of Science and Technology, Dr Aiguader 88, Barcelona, 08003, Spain; ¹¹Universitat Pompeu Fabra (UPF), Dr Aiguader 88, Barcelona 08003, Spain; ¹²ICREA, Pg. Lluís Companys 23, Barcelona 08010, Spain; ¹³Department of Macromolecular Structure, Computational Systems Biology Group, Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid, 28049, Spain. fsmadrid@salud.madrid.org jmv@cnb.csic.es noa.martin@salud.madrid.org.
doi: 10.1126/sciadv.abb7242

La correcta interacción de los linfocitos T con las células presentadoras de antígeno es imprescindible para su activación. En la zona de contacto entre la superficie de ambos tipos celulares se organiza una estructura conocida como sinapsis inmunitaria, cuya formación y dinamismo determina la intensidad de la activación del linfocito y la consiguiente respuesta inmune. Este proceso, extraordinariamente dinámico, está muy regulado, requiriendo de la reorganización del esqueleto celular y del centrosoma, que controla el número y la disposición de uno de los principales componentes del citoesqueleto, los microtúbulos.

Se ha identificado el papel esencial de la chaperonina citosólica CCT en estos procesos. A través de la activación del TCR, se estimula la síntesis proteica mediada por el sensor metabólico mTOR. CCT juega aquí un papel clave, permitiendo que las proteínas de nueva síntesis, como α - y β - tubulina, se concentren en el centrosoma durante la activación, controlando los cambios en la disposición no solo del centrosoma sino también de las mitocondrias, que producen la energía intracelular en forma de ATP y poder reductor.

Mediante la utilización de técnicas como la reconstrucción tridimensional de células enteras utilizando criotomografía de rayos X, usando para ello la energía generada por el sincrotrón español ALBA, se han podido observar los movimientos relativos de los dos centriolos del centrosoma durante la activación de células CD4 humanas de sangre periférica y los cambios en la disposición de los microtúbulos y de las mitocondrias, incluyendo su equilibrio de fusión y fisión. Dichos cambios se reflejan en la actividad mitocondrial, disminuida en células que contienen menos CCT; con menores cambios en el potencial de membrana y capacidad respiratoria. También hay menor glicólisis en estas células, produciéndose menos ATP. Se ha observado una menor activación de mTOR en estas células, que puede estar relacionado bien con el plegamiento de algunas de las subunidades de mTORC1 y/o mTORC2, bien con un defecto en la reorganización de los lisosomas y las mitocondrias. Estos posibles mecanismos requieren investigaciones complementarias.



En la parte superior se observa la reconstrucción tridimensional de un linfocito sin estimular llevada a cabo mediante criotomografía de rayos X. Sobre esta reconstrucción y en azul, el volumen reconstruido del núcleo y en rojo el de algunas mitocondrias. En verde la posición de los dos centriolos del centrosoma que están rodeados de muchas proteínas y entre éstas y jugando un papel esencial, la chaperonina CCT. Abajo, se muestran las reconstrucciones de un linfocito formando una sinapsis inmune donde se aprecia la polarización del centrosoma y de las mitocondrias concentrándose en el área de la sinapsis. El ha sido realizado mediante una colaboración multicéntrica entre el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de la Princesa (IIS-IP), el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), el sincrotrón Alba (Alba-UAB) la Universidad de Cantabria (UC), y el Centro de Regulación Genómica (CRG).

>>>>

Por FRANCISCO SÁNCHEZ-MADRID Y NOA MARTÍN CÓFRECES:

Servicio de Inmunología del Hospital de la Princesa,
UAM, IIS-IP. 28006 Madrid..



Inmunoglobulinas Intravenosas a Alta Dosis para la Inmunoterapia de Casos Graves de la COVID-19: ¿El próximo paso?



JAVIER CARBONE

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Universidad Complutense de Madrid.

Servicio de Inmunología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Cuando un paciente con COVID19 tiene que ser hospitalizado por neumonía bilateral se encienden todas las alarmas sobre las posibilidades de un curso agresivo del caso que termine requiriendo estancias prolongadas, ventilación mecánica y con alto riesgo de mortalidad. Las altas tasas de mortalidad registradas durante las primeras olas en España y en muchas partes del mundo así lo evidencian. Y aún no se sabe el impacto que tendrán las nuevas variantes del virus que a gran velocidad se extienden por todo el mundo. Una de ellas, la B.1.1.7, ya se sabe que se asocia a mayor mortalidad.

Desde el inicio de la pandemia hace algo más de un año, un importante número de estudios ha evaluado distintas alternativas terapéuticas con la finalidad de minimizar el riesgo de tener esta mala evolución. Muy pocas de las terapias evaluadas han demostrado eficacia y seguridad suficientes como para que se estén usando sistemáticamente en los protocolos terapéuticos, como por ejemplo la enoxaparina y la dexametasona. Otras terapias como el Tocilizumab recientemente han sido propuestas por la OMS como otra posible opción terapéutica tras el análisis conjunto de varios estudios publicados^[1].

En este artículo vamos a resumir el estado actual de la evaluación de una opción terapéutica inmunomoduladora que se viene explorando en varios ensayos clínicos. Tiene el interés adicional para los inmunólogos clínicos de que se trata de una herramienta terapéutica utilizada frecuentemente en enfermedades de base inmunológica y es ampliamente conocida por nosotros. Se trata del uso de inmunoglobulinas intravenosas a alta dosis. Es muy posible que en algunos centros sean los Servicios de Inmunología los implicados en su administración en casos graves de COVID19.

El racional detrás del posible rol de las inmunoglobuli-

nas intravenosas a alta dosis para la inmunoterapia de la COVID19 grave es fácil de entender. En ficha técnica esta terapia está aprobada para su uso en la enfermedad de Kawasaki, en varias neuropatías inflamatorias, en la púrpura trombocitopénica inmune y algunos preparados incluyen al Síndrome de Guillain Barré entre sus indicaciones. Es sabido que en algunos niños se produce un cuadro inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki tras la infección por la COVID19 y se han descrito casos de Síndrome de Guillain Barre tras esta infección, en ambos casos el tratamiento ha incluido inmunoglobulinas IV a alta dosis^[2]. Fuera de ficha técnica las inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis se usan en la terapia de situaciones clínicas en las que la activación macrofágica es un componente patogénico y se sabe que este componente está especialmente activado tras la infección por el SARS-CoV-2. El complejo mecanismo de acción de esta terapia a través de sus fragmentos Fab y Fc tiene como dianas células T, B, NK, dendríticas y macrófagos, incluye la modulación de varios mecanismos que se han descrito como parte de la patogenia que conduce al estado hiper inflamatorio que se asocia a los casos graves de la COVID19, al mismo tiempo que participa en la neutralización de microorganismos. Interesantemente las inmunoglobulinas intravenosas (IV) a alta dosis se utilizan en la terapia de estados trombóticos de etiología autoinmune asociados a alta mortalidad como el Síndrome Antifosfolípido Catastrófico y es sabido que la morbilidad trombótica destaca dentro de las complicaciones que se observan en casos graves de infección COVID19. Dentro de otras condiciones de uso de esta estrategia están la desensibilización en pacientes hipersensibilizados con niveles altos de anticuerpos anti-HLA en trasplantes como otro ejemplo de situación clínica asociada a una hiperactivación inmunológica, muy difícil de modular.

Adicionalmente, un estudio publicado muy recientemente, describe que en 7 de 9 preparados de inmunoglobulinas no específicas testadas que utilizaron plasma procedente de donaciones realizadas antes del inicio de la pandemia, se detectaron anticuerpos con actividad cruzada anti-SARS-CoV-2 a títulos similares a los observados en individuos infectados asintomáticos o recientemente recuperados y sorprendentemente en 2 de 9 se observaron títulos altos comparables a los observados en pacientes con enfermedad activa sintomática COVID19^[3]. En otro estudio realizado en España con inmunoglobulinas no específicas se confirmó actividad cruzada neutralizante frente a virus SARS-CoV-2^[4]. Otros estudios no han confirmado esta observación^[5]. Varias estrategias terapéuticas en estudio exploran el rol de la inmunidad cruzada para el control de esta enfermedad viral. Como era de esperar, en un estudio de Farret y colaboradores se documenta que en las inmunoglobulinas IV producidas con plasma recogido desde marzo de 2020 se encuentran títulos de anticuerpos anti SARS-CoV-2^[6]. En este mismo trabajo se calcula que para julio de 2021 las inmunoglobulinas no específicas tendrían títulos similares de anticuerpos anti-SARS-CoV2 que el plasma de convalecientes. Por otro lado se está analizando el impacto que ha tenido la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias durante la pandemia.

No extraña por tanto que distintos grupos de investigación hayan querido explorar el potencial terapéutico de las inmunoglobulinas IV a alta dosis como alternativa de inmunomodulación en casos graves de infección por la COVID19. Hay publicaciones de casos clínicos, series de casos y estudios multicéntricos retrospectivos que describen beneficio terapéutico (Tabla 1). Por motivo de espacio nos centraremos en la información más avanzada disponible en este momento incluyendo ensayos clínicos y metaanálisis evaluando esta terapia.

En un ensayo aleatorizado realizado por Sakoulas y colaboradores^[7], 16 pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa a dosis alta añadida a la terapia estándar de cuidado y 17 pacientes terapia estándar de cuidado. El protocolo consistió en inmunoglobulina intravenosa al 10% a alta dosis (0,5g/kg/día x 3 días con metilprednisolona IV 40mg 30 minutos antes de la infusión de inmunoglobulina). Para ser reclutados los pacientes debían tener un gradiente alveolar-arterial (A-a) de 120mmHg o una PAFI (PaO₂/FiO₂) menor a 300mmHg. La edad media de los pacientes fue de 58 y 51 años en los 2 grupos respectivamente. Las escalas APACHE y de comorbilidad de Charlson fueron similares en ambos grupos. La frecuencia de pacientes que durante el seguimiento precisaron ventilación mecánica fue mayor en el grupo que recibió terapia estándar de cuidado sin inmunoglobulina a alta

dosis. Entre los pacientes con una gradiente A-a mayor a 200mmHg en el momento del reclutamiento, el uso de inmunoglobulina a alta dosis se asoció a una tasa de progresión hasta ventilación mecánica menor ($p=0,038$) y se observó una mediana de duración de hospitalización también menor (11 vs 19 días, $p=0,01$). También se documentó una mejor PAFI a los 7 días en los que utilizaron inmunoglobulinas IV a alta dosis. Una limitación de este trabajo es la edad de los pacientes, ya que la gravedad se observa más frecuentemente en pacientes de mayor edad. No obstante es el primer ensayo aleatorizado que demuestra beneficio terapéutico y seguridad del uso de inmunoglobulina IV a alta dosis en pacientes con la COVID19.

En un ensayo fase II, aleatorizado abierto de inmunoglobulina IV alta dosis (0,4g/kg/día durante 5 días), Raman y colaboradores trataron 100 pacientes con una PAFI 100-300, 50 por grupo de inmunoglobulina más terapia estándar de cuidado versus terapia estándar de cuidado y describieron menor estancia hospitalaria en el brazo de inmunoglobulinas^[8].

Gharebaghi y colaboradores demostraron menor mortalidad entre pacientes con saturación de O₂ < 90% que recibieron 20 gramos de inmunoglobulina IV al 5% durante 3 días ($n=30$) vs terapia estándar de cuidado ($n=29$)^[9].

En otro ensayo publicado por Tabarsi y colaboradores usando un protocolo de alta dosis de 0,4 gr/kg/día durante 3 días en pacientes con una PAFI < 300mmHg no se demostró un impacto positivo sobre necesidad de ventilación mecánica o mortalidad^[10].

Varios grupos de investigación españoles están participando en otros 2 ensayos de inmunoglobulina intravenosa a alta dosis.

El primero de ellos es un ensayo clínico multicéntrico nacional, aleatorizado sin placebo, que ya ha terminado la fase de reclutamiento y estamos pendientes de resultados. Utilizó inmunoglobulina IV 5% o 10% a dosis de 2g/kg a administrar en 4 o 5 días en combinación con la terapia estándar de cuidado versus terapia estándar de cuidado. En este ensayo se reclutaron pacientes que fueron hospitalizados por neumonía COVID19. Otros criterios de inclusión fueron tener una PAFI entre 300 y 450mmHg y algún biomarcador de inflamación como ferritina > 400 nanogramos/mL, lactato deshidrogenasa > 300 unidades/L, niveles de dímero-D altos o una proteína C reactiva > 40 miligramos/L.

El otro ensayo, es un estudio multicéntrico internacional aleatorizado doble ciego con participación de España, Francia, Rusia y Brasil que explora el rol de una innovadora inmunoglobulina intravenosa con alto contenido de IgA (aproximadamente 21%) e IgM (aproximadamente 23%) y que previamente ha demostrado seguridad y eficacia en neumonía adquirida en la comunidad^[11]. La

dosis del ensayo es de 3,65ml/kg/día durante 5 días. Este ensayo incluye pacientes con neumonía COVID19 grave que necesitan ventilación no invasiva o también oxigenoterapia de alto flujo (categoría 5 de la escala ordinal de 9 categorías). Los pacientes deben tener una PAFI $\leq$ 300 mm Hg y/o infiltrados pulmonares en $> 50\%$, así como al menos una determinación de proteína C reactiva $\geq$ 50 miligramos/L. Este estudio está abierto y en fase de reclutamiento de pacientes.

Finalmente, en un metaanálisis publicado por Kim y colaboradores incluyendo estudios observacionales, el uso de inmunoglobulina a alta dosis, se asoció con una disminución de la tasa de mortalidad en pacientes en estado crítico, con una Odds-Ratio de 0,13, intervalo de confianza al 95% de 0,03 a 0,49 y con valor $p=0,003$.^[12] Se trata del primer metaanálisis que sugiere beneficio para esta estrategia de inmunoterapia en casos graves de infección por la COVID19. Un metaanálisis más reciente de Juul y colaboradores posiciona igual a la inmunoglobulina intravenosa a alta dosis como factor protector frente a muerte pero

reconoce limitaciones en los estudios realizados hasta ahora^[13].

Respecto a aspectos de seguridad en los ensayos clínicos antes mencionados no se observaron eventos trombóticos entre los pacientes que usaron inmunoglobulina IV a alta dosis. Esta observación es de especial interés ya que se sabe que uno de los posibles efectos adversos de las inmunoglobulinas intravenosas a alta dosis es la presencia de eventos trombóticos. En anteriores epidemias de otros coronavirus incluyendo el SARS-CoV se describieron eventos trombóticos en pacientes que usaron inmunoglobulinas como parte de la terapia.

Otros 8 ensayos clínicos están en curso en estos momentos con la misma indicación de inmunoglobulinas IV a alta dosis en infección COVID19, cuatro en pacientes similares a los descritos en esta revisión con el objetivo de evitar la necesidad de ventilación mecánica y 4 ensayos clínicos en pacientes críticos con ingreso en UCI tratando de analizar el impacto en mortalidad que es recogido en los dos metaanálisis realizados^[14].

Tabla 1. Artículos que describen el uso de inmunoglobulina intravenosa a alta dosis por infección grave por virus SARS-CoV-2. (Tabla de elaboración propia)

Autor	Tipo Centro	Tipo Estudio	Resultado	N
W Cao	MC	Retrospectivo	↓ Mortalidad	26
M Farrokhpour	SC	Retrospectivo	↓ Mortalidad	23
N Chakraborty	SC	Caso	Supervivencia	1
M Colak	SC	Caso	Supervivencia	1
Y Suzuki	SC	Caso	Supervivencia	1
F Esen	SC	Retrospectivo	↓ Mortalidad	51
Z Shao	MC	Retrospectivo	↓ Mortalidad	174
RS El-Zein	SC	Caso	Supervivencia	1
N Mohtadi	SC	Serie de casos	Supervivencia	5
M Lanza	SC	Caso	Supervivencia	1
H Shi	SC	Caso	Supervivencia	1
W Cao	SC	Serie de casos	Supervivencia	3
G Sakoulas	SC	Ensayo Clínico	↓ VM	16
RS Raman	SC	Ensayo Clínico	↓ Estancia	50
N Gharebaghi	SC	Ensayo Clínico	↓ Mortalidad	30
P Tabarsi	SC	Ensayo Clínico	No impacto	52
MS Kim	--	Metanálisis ^a	↓ Mortalidad	--
S Juul	--	Metanálisis ^b	↓ Mortalidad	--

MC: Multicéntrico. SC: Centro único. VM: ventilación mecánica. Artículos que describen el uso de inmunoglobulinas intravenosas a alta dosis en casos graves de infección COVID19. No se incluyen casos en los que se utilizó esta terapia por enfermedad multisistémica tipo Kawasaki en niños, púrpura trombocitopénica post COVID19, síndrome de Guillain Barre post COVID19 o enfermedad neurológica inflamatoria post COVID19. a) Incluye estudios observacionales. b) Incluyó los ensayos clínicos de Sakoulas y Gharebaghi.

Como se puede apreciar, el terrible impacto de la pandemia de la COVID19 ha movilizizado todo tipo de recursos públicos y privados que han impulsado la investigación clínica en este campo de manera tal que en menos de un año se ha acumulado una importante evidencia del posible rol de esta estrategia terapéutica en la neumonía COVID19. Es importante consolidar la evaluación de esta terapia con los ensayos antes comentados y los inmunólogos clínicos estamos bien posicionados para contribuir en este esfuerzo.

Debido a su alto coste no es previsible que el número de pacientes tratados en los ensayos de inmunoglobulinas a alta dosis pueda alcanzar las dimensiones que se han obtenido con otras terapias en los grandes ensayos multicéntricos. Tampoco es previsible que sea una alternativa terapéutica de amplio uso debido a su costo y a la escasez de este producto debido a su alta dependencia de la disponibilidad de plasma. Sin embargo, si se confirma la eficacia y la seguridad con los ensayos en curso, sería una alternativa terapéutica más para el tratamiento en una condición clínica que actualmente cuenta con muy pocos recursos terapéuticos. Las inmunoglobulinas intraveno-

sas son preparados comerciales accesibles a muchos centros hospitalarios y en prácticamente todas las latitudes lo cual posiciona bien a este recurso a la hora de su potencial aplicabilidad, la base de la investigación traslacional.

En esta revisión no hemos incluido otras aproximaciones terapéuticas que usan inmunoglobulinas experimentales como agentes de terapia en infección por virus SARS-CoV-2, incluyendo preparados de inmunoglobulinas intravenosas hiperinmunes anti-SARS-CoV-2 fabricadas a partir de plasma de convalecientes (13 estudios en <https://clinicaltrials.gov>) y otros tantos con distintos anticuerpos monoclonales contra dianas del SARS-CoV-2, estrategias que también esperan su validación mediante ensayo clínico^[14].

Algunos expertos sugieren que dada la complejidad de mecanismos activos en pacientes con neumonía grave COVID19 podrían ser necesarias combinaciones de inmunoterapias con varias dianas de actuación, lo cual se está teniendo en consideración. Los resultados recientes obtenidos con estrategias antivirales (lopinavir/ritonavir, remdesivir, plasma de convalecientes) que todos conocemos así también lo aconsejan.

REFERENCIAS

- 1 Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Review Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881.
- 2 Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021. doi: 10.1002/ppul.25245.
- 3 Dalakas MC, Bitzogli K, Alexopoulos H. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Within IVIg Preparations: Cross-Reactivities With Seasonal Coronaviruses, Natural Autoimmunity, and Therapeutic Implications. *Front Immunol.* 2021; 12:627285. doi: 10.3389/fimmu.2021.627285.
- 4 Díez JM, Romero C, Vergara-Alert J et al. Cross-neutralization activity against SARS-CoV-2 is present in currently available intravenous immunoglobulins. *Immunotherapy* 2020; 12(17):1247-1255. doi: 10.2217/imt-2020-0220.
- 5 Schwaiger J, Karbiener M, Aberham C, et al. No SARS-CoV-2 Neutralization by Intravenous Immunoglobulins Produced From Plasma Collected Before the 2020 Pandemic. *J Infect Dis* 2020; 222(12):1960-1964. doi: 10.1093/infdis/jiaa593.
- 6 Farcet MR, Karbiener M, Schwaiger J, Ilk R, Kreil TR. Rapidly Increasing SARS-CoV-2 Neutralization by Intravenous Immunoglobulins Produced from Plasma Collected During the 2020 Pandemic. *J Infect Dis.* 2021; jiaa142. doi: 10.1093/infdis/jiaa142.
- 7 Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, Greenwood K, Habib M, Vyas A, Ghafourian M, Kiran Dintyala VN, Haddad F. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Significantly Reduces Respiratory Morbidity in COVID-19 Pneumonia: A Prospective Randomized Trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20157891v1>.
- 8 Raman RS, Barge VB, Darivenula AK, et al. A Phase II Safety and Efficacy Study on Prognosis of Moderate Pneumonia in COVID-19 patients with Regular Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J Infect Dis.* 2021; jiab098. doi: 10.1093/infdis/jiab098.
- 9 Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, et al. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1):786. doi: 10.1186/s12879-020-05507-4.
- 10 Tabarsi P, Barati S, Jamaati H et al. Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. *Int Immunopharmacol* 2021; 90:107205. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107205.
- 11 Welte T, Dellinger RP, Ebelt H, et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med.* 2018; 44(4):438-448. doi: 10.1007/s00134-018-5143-7.
- 12 Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003501. doi: 10.1371/journal.pmed.1003501.
- 13 Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS One* 2021;16(3):e0248132. doi: 10.1371/journal.pone.0248132.
- 14 <https://clinicaltrials.gov>.

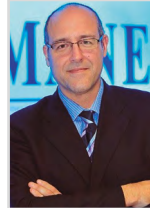


Células madre mesenquimales: Estrategia inmunomoduladora de vanguardia en el tratamiento de las complicaciones por COVID-19



ANTONIO J VILLATORO JIMÉNEZ

ImmuneStem. Grupo Ynmun.
Málaga



FERNANDO FARIÑAS GUERRERO

Instituto de Inmunología Clínica y
Enfermedades Infecciosas.
Grupo Ynmun. Málaga

En los últimos años la Terapia Celular, o uso de células como agentes terapéuticos, representa una alternativa curativa para enfermedades cuyo tratamiento actual no es efectivo o simplemente no existe, al proporcionar elementos capaces de producir la regeneración de los órganos y tejidos dañados.

Dentro del colectivo de células candidatas a ser empleadas en estas terapias, son las células madre o troncales las que despiertan mayores expectativas. Actualmente están registrados casi 8200 estudios clínicos para el tratamiento de diferentes patologías en las que se emplean algún tipo de células madre; (www.clinicaltrials.gov). Entre todos los tipos de células madre, son las células madre mesenquimales (MSC) las más interesantes por su potencial inmunomodulador y regenerativo.

Las MSC son células indiferenciadas multipotenciales, no hematopoyéticas, con capacidad de autorrenovación y localizadas en diversos tejidos adultos o extra-embriónicos, siendo fuente de células indiferenciadas para el mantenimiento de la homeostasis y reparación de los tejidos en las que se ubican.

Dicha actividad es realizada fundamentalmente vía paracrina, mediante la liberación de una gran variedad de componentes bioactivos, englobados bajo el término de secretoma, que incluye diferentes moléculas solubles (factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas), así como vesículas extracelulares (exosomas y microvesículas), cuyo objetivo son múltiples dianas biológicas con un interesante efecto pleiotrópico.^[1] (Figura 1)

La habilidad de modular el sistema inmune juega un papel fundamental en casi todos los efectos terapéuticos atribuidos a las MSC, ejercida tanto sobre la inmunidad innata como la adaptativa, a través del contacto directo célula-célula o de su secretoma.^[2]

Actualmente se están desarrollando novedosas estrategias fundamentadas en el enorme potencial inmunomodulador y reparador de las MSC o de su secretoma frente a la COVID-19, sustentado en sus amplios efectos farmacológicos, destacando el efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, las propiedades regenerativas, proangiogénicas y antifibróticas.

Estrategias con MSC en la COVID-19

Hay inscritos 70 estudios clínicos con MSC frente a la COVID-19, de los cuales han finalizado 17 y cuyas conclusiones publicadas, son como poco sorprendentes, dados sus resultados.

La administración de las MSC se efectúa vía endovenosa, por lo que un porcentaje significativo de células quedan atrapadas en los pulmones, siendo esta su ubicación ideal, sobre todo para esta enfermedad. En la COVID-19, las MSC activan receptores de reconocimiento de patógenos (PRR), principalmente TLR3 y TLR9, induciendo la liberación de citocinas antiinflamatorias, péptidos antimicrobianos, quimiocinas y exosomas a través de su secretoma específico para el nicho afectado.^[3]

Esto desencadena un potente efecto antiinflamatorio e inmunomodulador al interactuar con diferentes células inmunitarias, que se traduce en un aumento del número de linfocitos periféricos, disminución de los marcadores de inflamación (proteína C reactiva) y niveles de citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1RA, IL-6, IL-8, MCP-1), con elevación de la concentración de citocinas antiinflamatorias (IL-10). Interesante es su potencial de modular la polarización de los macrófagos de fenotipo M1 a M2, y su capacidad de incrementar el número y actividad de las células T reguladoras.

En ensayos clínicos sobre pacientes, la terapia celular con MSC ha demostrado un alto nivel de seguridad y

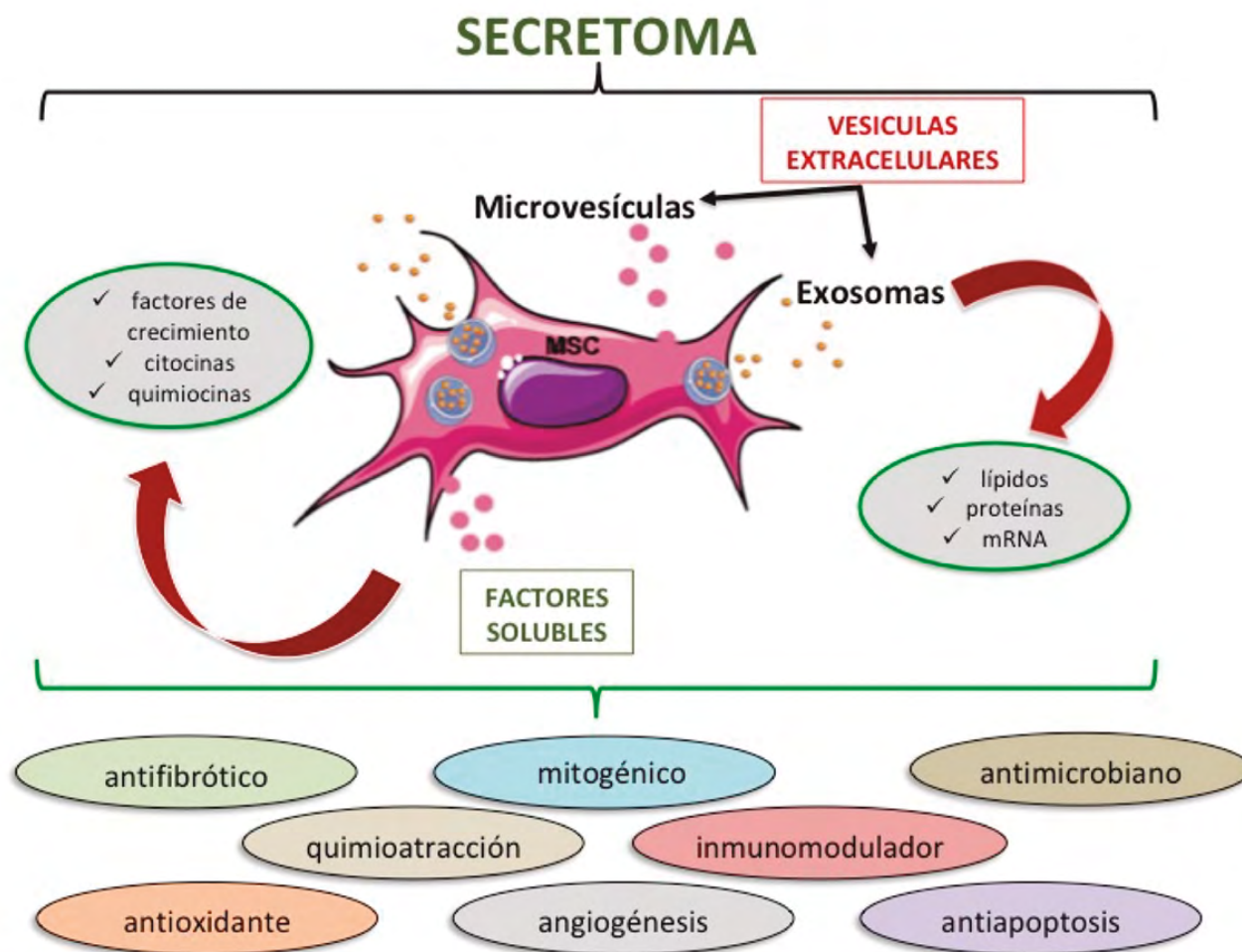


Figura 1. El mecanismo de acción de las MSC es fundamentalmente un mecanismo paracrino realizado, a través de la liberación de multitud de sustancias con una gran variedad de actividades biológicas y cuyo conjunto se engloba bajo el concepto de secretoma. El secretoma incluye una serie de factores solubles (citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento) y por otro de un grupo de vesículas extracelulares (microvesículas y exosomas) que en su conjunto van a producir diferentes acciones biológicas sobre los tejidos lesionados. (Figura de elaboración propia)

eficacia en los pacientes graves tratados, con disminución de la inflamación, aumento de la actividad inmunitaria, mejoría generalizada de los parámetros de ventilación, radiológicos y biológicos, al igual que una notable disminución de la mortalidad y de secuelas.^[4-6]

Gracias a determinados factores solubles (KGF, Ang-1, VEGF, HGF) y vesículas extracelulares que contienen microARN específico, son capaces de inducir protección a nivel de la barrera alveolo-endotelial, reparar las células epiteliales alveolares dañadas, y recuperar el microambiente pulmonar, previniendo la fibrosis y disfunción pulmonar. Estos efectos son importantes porque pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo (ARDS), desarrollan fibrosis pulmonar incluso después de sobrevivir a la fase aguda de la enfermedad. Además, gracias a su capacidad de migración y anidamiento, las MSC administradas vía sistémica migran hacia otros tejidos lesionados

ayudando a reparar las lesiones secundarias propias del proceso.^[7]

Indicar que las MSC son resistentes al SARS-COV-2, al carecer del receptor ACE2. Por otro lado, en comparación con algunas de sus progenies diferenciadas, son también resistentes a otros virus como Ébola, dengue o gripe A, por la expresión intrínseca de un subconjunto de genes conocidos como genes estimulados por interferón (ISG). Entre ellos destacan algunos por su respuesta antiviral como los genes de las proteínas transmembrana inducidas por interferón (IFITM), que facilitan la producción de proteínas que previenen la infección celular al evitar que el virus atraviese la membrana celular. Las MSC además demuestran actividad antiviral y antimicrobiana mediante diferentes componentes de su secretoma como el IFN- γ ,IDO, catelicidina LL-37, β -defensin-2 (hBD-2), hepcidina y lipocalina-2 (Lcn2).^[8]

Estrategias con secretoma o exosomas de MSC en la COVID-19

El uso de las MSC presenta algunos inconvenientes para su implementación sistemática, y es la lentitud de su producción al necesitar cultivar grandes cantidades de células para los tratamientos, lo que requiere tiempo para su cultivo y superación de controles de calidad, que se suman a su pronta caducidad y elevado coste debido a los requerimientos técnicos exigidos. Ello condiciona notablemente su disponibilidad inmediata y es un factor limitante en casos de urgencia como son los tratamientos masivos durante esta pandemia.

Han surgido otras estrategias alternativas como el empleo del secretoma de las MSC como prometedora herramienta terapéutica sin necesidad de aplicación de las células. Su efectividad ha sido ampliamente probada en modelos de enfermedad pulmonar aguda y crónica, gracias a sus efectos farmacológicos. A través de la activación de las MSC endógenas y células progenitoras, el secretoma suprime la apoptosis, regula la inflamación, estimula la remodelación de la matriz extracelular y la angiogénesis, reduce la fibrosis y media en la quimioatracción.^[9]

A diferencia de los anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento de la COVID-19 grave, el secretoma de las MSC actuaría sobre varias citocinas de manera simultánea y potencialmente sinérgica. En modelos de ARDS, la efectividad del secretoma de MSC en condiciones preclínicas ha demostrado su eficacia tanto *in vitro* como *in vivo*. Su aplicación intravenosa mantiene su estabilidad en sangre y se distribuye a través de los pulmones ejerciendo un efecto inmunomodulador con disminución de la inflamación, restauración de la barrera capilar y de la capacidad respiratoria.^[10] A día de hoy existe registrado un estudio clínico en casos severos de COVID-19 con secretoma de MSC procedentes de médula ósea cultivadas en condiciones de hipoxia.

Su empleo ofrece ventajas en comparación con las propias MSC. Se considera más seguro que las propias células, evitando posibles problemas de tumorigénesis e inmunogenicidad, y menor riesgo vía intravenosa. Desde el punto de vista logístico permite ser producidas de manera continua y escalable en diferentes presentaciones farmacéuticas, almacenarse por largo tiempo, un costo menor y disponibilidad masiva inmediata. Además, la plasticidad de las MSC permite la manipulación de las condiciones de su cultivo mimetizando las condiciones fisiopatológicas de la enfermedad, permitiendo obtener secretomas con actividades biológicas más específicas frente a la COVID-19.^[11]

Los exosomas son nanovesículas encontradas en el secretoma con un tamaño muy homogéneo, rodeadas de

membrana que transportan una variedad de pequeñas moléculas (carga) fundamentales para la inmunomodulación y la comunicación con diferentes linajes celulares. En la composición de su cargo destacan proteínas, lípidos y microRNAs, entre otros. Gracias a su encapsulación, los exosomas pueden viajar a tejidos lejanos desde su célula de origen, protegidos de la degradación, facilitando la comunicación intercelular a través de la estimulación de receptores específicos en la célula diana, transfiriendo a éstas material genético que dará lugar a cambios fenotípicos y de diferenciación celular. Esto ocurre tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.^[12]

Estudios preclínicos demuestran resultados terapéuticos favorables en modelos animales de lesión pulmonar aguda, ARDS, asma y otras enfermedades inflamatorias, con reducción de la inflamación alveolar, restauración de membranas epiteliales-alveolares y de secuelas asociadas a la “tormenta de citocinas” que caracteriza a la COVID-19. En modelos de enfermedad pulmonar vírica, los exosomas, al transferir material genético en las células epiteliales del pulmón, inhiben la replicación viral en ellas, disminuyen su apoptosis y la producción de citocinas pro-inflamatorias, incrementando la producción de citocinas antiinflamatorias con la consecuente disminución de la severidad del cuadro pulmonar. Los exosomas de las MSC demuestran una acción específica sobre macrófagos, modulando su perfil polarizado proinflamatorio (M1), hacia un perfil antiinflamatorio (M2), aspecto muy interesante para su empleo en el COVID-19.^[13]

Por todo ello, los exosomas se han convertido en una de las estrategias terapéuticas futuras frente a enfermedades infecciosas virales como la COVID-19. Existen 7 estudios clínicos empleando exosomas de MSC frente a esta enfermedad, dos de los cuales usan la vía inhalatoria para su administración.

Recientemente se han publicado datos de 24 pacientes con cuadro severo de COVID-19 tratados vía endovenosa con una dosis de exosomas alogénicos de MSC procedentes de médula ósea. Los resultados de estos estudios han mostrado una importante reversión de la hipoxia, reconstitución inmunitaria, modulación de la tormenta de citocinas y disminución significativa de los parámetros inflamatorios de fase aguda (ferritina, dímero-D y proteína C reactiva), con una tasa de supervivencia del 83% y sin efectos adversos.^[14]

Es el primer estudio publicado empleando exosomas como terapia en medicina humana, con resultados de seguridad y eficacia, lo que abre interesantes perspectivas para el tratamiento de otras patologías inmunomediadas, verdadera epidemia silenciosa del siglo XXI.

Otras indicaciones de los exosomas, es su empleo como transportadores y liberadores de fármacos, ya que su estructura permite insertar moléculas y atravesar diferentes barreras biológicas, consiguiendo una localización más específica. De hecho, el fármaco antiviral Remdesivir se puede cargar en exosomas. Otra interesante propuesta es la inclusión de microARN (miR-5197-3p) para unirse específicamente al genoma del SARS-CoV-2 y destruirlo, sin afectar la expresión de genes humanos.^[15]

En resumen, las nuevas Terapias Avanzadas a través de las MSC o algunos de sus componentes secretados, está demostrando suficientes evidencias como para poder considerarlas un interesante elemento de lucha futura frente a las complicaciones graves en pacientes con COVID-19, abriendo su radio de acción a otras enfermedades infecciosas y no infecciosas que tienen en común la desregulación inmunitaria.

REFERENCIAS

- Vizoso FJ, Eiro N, Cid S et al. (2017). "Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine". *Int J Mol Sci.* 18(9).
- Galipeau J, Krampera M, Barrett J et al. (2016). "International society for cellular therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials". *Cytotherapy.* 18(2):151-159.
- Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshirylajimi A. (2020). "Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future". *Stem Cell Rev Rep.* Jun;16(3):427-433.
- Leng Z, Zhu R, Hou W et al. (2020). "Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia". *Aging Dis.* Mar 9;11(2):216-228.
- Sánchez-Guijo F, García-Arranz M, López-Parra M et al.. (2020). "Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study". *EClinicalMedicine.* Aug;25:100454.
- Hashemian SR, Aliannejad R, Zarrabi M et al. (2021). "Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series". *Stem Cell Res Ther.* Jan 29;12(1):91.
- Saldanha-Araujo F, Melgaço Garcez E, Silva-Carvalho AE et al. (2020). "Mesenchymal stem cells: A new piece in the puzzle of covid-19 treatment". *Front Immunol* 11; Jul 3;11:1563.
- Thanunchai M, Hongeng S, Thitithanyanont A. (2015). "Mesenchymal stromal cells and viral infection". *Stem Cells International.* 2015:860950.
- Villatoro AJ, Alcoholado C, Martin-Astorga M, et al. (2019). "Comparative analysis and characterization of soluble factors and exosomes from cultured adipose tissue and bone marrow mesenchymal stem cells in canine species". *Vet Immunol Immunopathol.* 208:6-15.
- Harrell CR, Jovicic BP, Djonov V et al. (2020). "Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome in the Treatment of SARS-CoV-2-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome". *Anal Cell Pathol.* Nov 20; 1939768.
- Bari E, Perteghella S, Di Silvestre D et al. (2018). "Pilot Production of Mesenchymal Stem/Stromal Freeze-Dried Secretome for Cell-Free Regenerative Nanomedicine: A Validated GMP-Compliant Process". *Cells.* Oct 30;7(11):190.
- Lener T, Gimona M, Aigner L, Borger V et al. (2015). "Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials - an isev position paper". *J Extracell Vesicles.* 4:30087.
- Taghavi-Farahabadi M, Mahmoudi M, Soudi S et al. (2020). "Hypothesis for the management and treatment of the COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome and lung injury using mesenchymal stem cell-derived exosomes". *Med Hypotheses.* Nov;144:109865.
- Sengupta V, Sengupta S, Lazo A et al. (2020). "Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19". *Stem Cells Dev.* Jun 15;29(12):747-754.
- Rezakhani L, Kelishadrokh AF, Soleimanizadeh A et al. (2021). "Mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes as a cell-free therapy for patients Infected with COVID-19: Real opportunities and range of promises". *Chem Phys Lipids.* Jan;234:105009.



Enfermedad intersticial granulomatosa-linfoide (GLILD), una complicación muy relevante de la inmunodeficiencia común variable



FRANCISCO M MARCO DE LA CALLE

Sección de Inmunología Hospital General Universitario de Alicante e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)



RAQUEL GARCÍA SEVILA

Servicio de Neumología Hospital General Universitario de Alicante e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) clínicamente sintomática más frecuente en el adulto y se considera la segunda inmunodeficiencia primaria más frecuente tras el déficit selectivo de IgA, con una prevalencia de entre 1/25.000 y 1/50.000. El diagnóstico de IDCV se basa en la existencia de niveles disminuidos de IgG e IgA y/o IgM, junto con una deficiencia de producción de anticuerpos que se refleja en la ausencia de respuestas vacunales o en la ausencia de isohemaglutininas frente a grupo sanguíneo AB0^[1]. La IDCV se clasifica entre las deficiencias de producción de anticuerpos y como tal condiciona una gran predisposición al desarrollo de infecciones recurrentes, sobre todo en las vías respiratorias, graves y de evolución tórpida, que deben ser controladas mediante el tratamiento de reposición con inmunoglobulinas.

Un rasgo muy relevante de la IDCV son las complicaciones no infecciosas asociadas a disregulación inmunitaria que aparecen hasta en el 50% de los pacientes. Estas incluyen linfoproliferación benigna en forma de adenopatías, esplenomegalia o hiperplasia nodular linfoide y procesos autoinmunes de diversa índole como las citopenias. Si bien el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas ha mejorado enormemente el control de las infecciones en la IDCV, la patología no infecciosa supone un reto diagnóstico y terapéutico de primer nivel, ya que condiciona de manera importante el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con disregulación inmunitaria tienen 11 veces más probabilidades de morir que los pacientes que sólo tienen infecciones^[2].

Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfoide

A nivel pulmonar los pacientes con IDCV presentan dos patrones de lesión bien diferenciados, que obedecen a mecanismos fisiopatológicos diferentes. Al diagnóstico es habitual encontrar lesiones de la vía aérea, típicamente bronquiectasias, producidas por las infecciones repetidas. Por otro lado en determinados pacientes se observa patología intersticial de origen inflamatorio cuyo patrón más característico se denomina enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfoide (GLILD por sus siglas en inglés)^[3], que suele aparecer en pacientes con otras complicaciones no infecciosas. Según el documento de consenso de la *British Lung Foundation* publicado recientemente^[4] la "GLILD es una enfermedad intersticial pulmonar definida por criterios clínicos, radiológicos y patológicos que aparece en pacientes con IDCV, que se asocia con un infiltrado linfocitario y/o granulomas en el pulmón y en la cual se han descartado otras posibles causas". La frecuencia de GLILD en pacientes con IDCV se ha estimado entre un 8 y un 22%. En nuestro centro hemos recogido una serie de 42 pacientes con IDCV de los cuales 9 (21%) presentaron GLILD^[5]. Sus características se encuentran recogidas en la Tabla 1.

La GLILD puede definirse como el componente pulmonar de la enfermedad inflamatoria-granulomatosa sistémica que se desarrolla en algunos pacientes con IDCV, que puede afectar el hígado, el intestino, la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos. El origen de estos procesos no se conoce, aunque se asocian a

Tabla 1. Características de los pacientes de la serie del Hospital General Universitario de Alicante

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad	39	22	43	48	44	52	52	41	53
Sexo	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Hombre
Clasificación IDCV	MB1	MB0	MB0	MB0	MB0	MB1	MB0	MB0	MB1
TCAR tórax (Dx)	GLILD	GLILD	GLILD	GLILD	GLILD	GLILD	GLILD	GLILD	GLILD
Biopsia	NO	NO	BF	NIL+GS	NIL	BF	NIL	BF	NOC+GS
PFR(FVC%)	125	88	98	88	73	95	64	50	59
DLCO	84	79	73	40	47	53	78	39	47
Genética	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Variante TNFRSF13B (TACI)	Variante KTM2D	Mutación CTLA4	Neg
Tto con Ig		X	X						
Tto Ig+Cort						X			
Tto Ig+Cort+RTX	X			X	*	X	X	X	X

*Recibió tratamiento con vincristina y vindesina previo al estudio.

BF: bronquiolitis folicular; Cort: corticoides sistémicos; Dx: diagnóstico; GS: granulomas; IDCV: inmunodeficiencia común variable; Ig: inmunoglobulinas; NIL: neumonía intersticial linfocítica; NOC: neumonía organizada; PFR: pruebas de función respiratoria; RTX: rituximab.

fenómenos de desregulación inmunitaria, posiblemente desencadenada por agentes infecciosos como los virus. En algunos estudios de pacientes con GLILD se ha detectado herpesvirus 8 en sangre y en células mononucleares, aunque su determinación aporta poco al diagnóstico por la inconsistencia de esta asociación. Se ha sugerido una participación relevante de los linfocitos B, ya que forman parte del infiltrado inflamatorio pulmonar. Por otro lado la GLILD no aparece en la enfermedad de Bruton, en la que hay una ausencia de células B^[6].

Diagnóstico de GLILD

Clínicamente la GLILD se manifiesta como tos y disnea, con empeoramiento de la espirometría (FVC, capacidad vital forzada), confirmada mediante pletismografía (TLC) y también del intercambio gaseoso (DLCO). La caída de la DLCO es el hallazgo funcional más precoz en esta patología^[3]. Sin embargo su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha ya que algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos, detectándose en una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de control. Como se ha comentado la GLILD aparece en pacientes con IDCV complejas, por lo que habitualmente los pacientes que desarrollan GLILD muestran un fenotipo que podríamos denominar “de alto riesgo” caracterizado por adenopatías, esplenomegalia y granulomas, frecuentemente con trombopenia y anemia hemolítica, así como complicaciones digestivas entre otras.

En la IDCV se producen alteraciones de la diferenciación de los linfocitos B asociadas a la deficiencia de producción de anticuerpos. Estas alteraciones se reflejan en el fenotipo

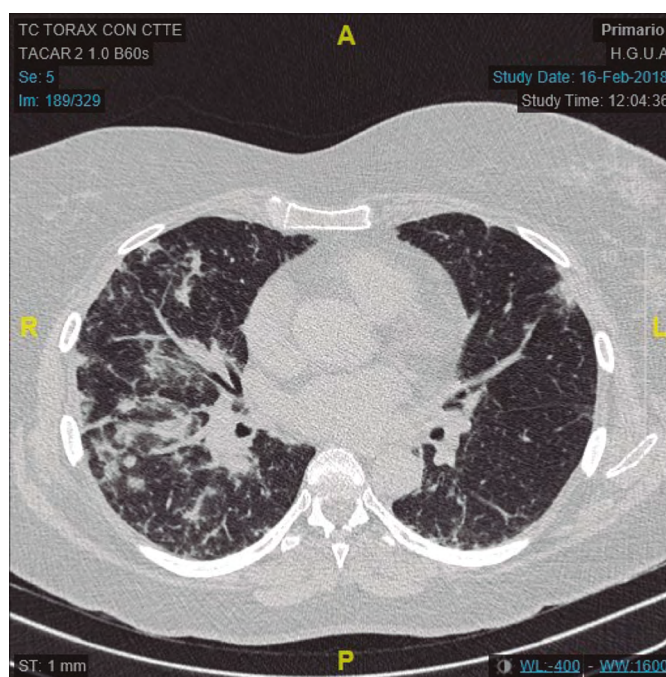


Figura 1. TACAR de una paciente con GLILD. Múltiples opacidades nodulares y pseudonodulares, difusas y bilaterales, con áreas parcheadas de atenuación en vidrio deslustrado y engrosamiento de septos interlobulillares, todo ello de predominio en lóbulos inferiores.

de los linfocitos B de memoria de sangre periférica, lo que se ha utilizado para la clasificación de los pacientes. Se han propuesto diversas clasificaciones inmunofenotípicas (clasificaciones de París, Freiburg y Euroclass) teniendo en cuenta si presentan una disminución aislada de células B de memoria con cambio de isotipo, o bien una disminución de células B de memoria totales. Además se valora si existe acumulación de poblaciones atípicas de células B como las de baja expresión de CD21 (CD19+CD21low) o de linfocitos B transicionales (CD19+IgM+CD38+)^[7]. Uno de los aspectos que confiere interés a estas clasificaciones es su valor pronóstico ya que las complicaciones no infecciosas aparecen sobre todo en pacientes con una disminución de células B de memoria y elevación de la población de células B CD21low. En nuestra serie 7 de 9 pacientes con GLILD (66%) presentaban un tipo MB0 (según la clasificación de París) caracterizado por niveles bajos de células B de memoria (Tabla 1), así como una elevada frecuencia de células B CD21low.

El algoritmo diagnóstico de la GLILD debe incluir el lavado broncoalveolar (BAL por sus siglas en inglés) que resulta útil para descartar patología infecciosa, con pruebas microbiológicas para bacterias, micobacterias, hongos y virus^[4]. La utilidad diagnóstica de otros parámetros del BAL como el tipo de infiltrado linfocitario no está aceptada por su baja especificidad, ya que en la GLILD habitualmente se encuentra un infiltrado por linfocitos T de carácter inespecífico.

La TC torácica se considera el elemento más importante para el diagnóstico de la GLILD, ya que en algunos pacientes cursa de manera asintomática. La TC de alta resolución (TCAR) suele mostrar cambios característicos de GLILD que incluyen imágenes nodulares de distintos tamaños y opacidades en vidrio deslustrado de predominio en campos inferiores, adenopatías hiliares y mediastínicas y esplenomegalia (Figura 1). El diagnóstico diferencial de este patrón incluye procesos infecciosos, neumonía organizada, neumonía intersticial linfoide, sarcoidosis y linfoma^[4]. El antecedente de IDP junto con cambios característicos en la TCAR puede ser altamente sugerente de GLILD en manos de un radiólogo con experiencia en esta patología. En nuestra serie la TCAR fue informada como altamente sugerente de GLILD en todos los casos^[5].

Junto con la TCAR la biopsia pulmonar constituye todavía un elemento fundamental en el diagnóstico de la GLILD. Las características histológicas de la GLILD suelen incluir la neumonía intersticial linfoide, la bronquiolitis folicular o los granulomas no necrotizantes, que frecuentemente coexisten en el mismo paciente. También se pueden detectar cambios característicos de la neumonía organizada criptogénica o fibrosis pulmonar^[6]. El infiltrado

linfocitario está compuesto predominantemente por linfocitos T, aunque suelen detectarse folículos de células B rodeados por linfocitos T CD4+. La técnica de elección para la realización de la biopsia es la cirugía toracoscópica asistida por vídeo (VATS por sus siglas en inglés), con muestreo de al menos dos lóbulos pulmonares, para que la muestra sea representativa. Otros procedimientos como la biopsia transbronquial no son adecuados ya que el tamaño de la muestra obtenida por esta técnica es pequeño y suele ser insuficiente para el diagnóstico. Con el advenimiento de la criobiopsia, con muestras de mayor tamaño y calidad se puede evitar alguna biopsia pulmonar quirúrgica.

En los últimos años se han descrito diversas alteraciones monogénicas causantes de un pequeño porcentaje de los casos de IDCV^[1]. Algunas de estas mutaciones producen formas complejas de IDCV con alta frecuencia de GLILD entre otras complicaciones, lo que pone de manifiesto la importancia de realizar estudios genéticos en pacientes con IDCV. En nuestra serie de 9 pacientes con GLILD se detectó una mutación patológica en heterocigosis en CTLA4 en un paciente con enteropatía y neuritis óptica; una variante patogénica en KTM2D causante de síndrome de Kabuki en una paciente con hepatopatía y citopenias. También se detectó una variante de significado incierto en el gen TNFRSF13B (TACI) en una paciente con trombopenia y anemia hemolítica autoinmune grave (Tabla 1).

Como se representa en el algoritmo de la Figura 2, en el seguimiento de pacientes con IDCV debe buscarse GLILD sobre todo en pacientes con formas complejas de la enfermedad, o bien ante cambios sugerentes en la clínica. Se deben valorar las pruebas de función respiratoria, especialmente el test de difusión de CO (anualmente como seguimiento y como criterio de monitorización en pacientes con GLILD) y realizar una TCAR (cada 4-5 años como seguimiento), ya que puede ser diagnóstica. Ante alteraciones compatibles con GLILD el estudio se completa con una fibrobroncoscopia y BAL para realizar estudios microbiológicos, citología y citometría de flujo y con la realización de una VATS, especialmente en pacientes con sospecha de linfoma. Es muy recomendable realizar un estudio genético mediante secuenciación masiva, con un panel adecuado de genes asociados a IDP.

Tratamiento de la GLILD

En pacientes con IDCV que desarrollan complicaciones no infecciosas incluyendo la GLILD se debe tener en cuenta que es necesario incrementar las dosis de inmunoglobulinas para conseguir un buen control de la enfermedad.^[8]

El manejo de la GLILD no está totalmente establecido. La decisión de iniciar el tratamiento en pacientes asintomáticos depende sobre todo del empeoramiento de las pruebas de difusión (disminución mayor del 20%). En pacientes sintomáticos con alteración de pruebas funcionales la primera línea de tratamiento son los corticoides orales, aunque podrían producir una mejoría sólo transitoria.^[6] Los corticoides suelen combinarse con un tratamiento de segunda línea, incluyendo azatioprina, mico-fenolato o sirólimus, dirigido a suprimir linfocitos T. En los últimos años diversos grupos han comunicado una buena respuesta mediante el tratamiento con rituximab bien solo o en combinación con corticoides u otro tratamiento de segunda línea, lo que apoya la idea de que los linfocitos B tienen un papel importante en el desarrollo

de la GLILD. Resulta interesante que en esta patología los resultados de la genética pueden ayudar a individualizar el tratamiento si es necesario, por ejemplo indicando el tratamiento con abatacept en los pacientes con deficiencia de CTLA4 o LRBA.

En nuestra serie 6 de 9 pacientes recibieron al menos un ciclo de rituximab combinado con corticoides, todos ellos con una buena respuesta clínica en base a la sintomatología, pruebas de función respiratoria y de imagen.^[5] Dada la gravedad de la GLILD como complicación de la IDCv, la decisión de iniciar el tratamiento con rituximab se tomó de manera consensuada en un comité multidisciplinar de nuestro centro en el que participan neumólogos, radiólogos e inmunólogos entre otros especialistas.

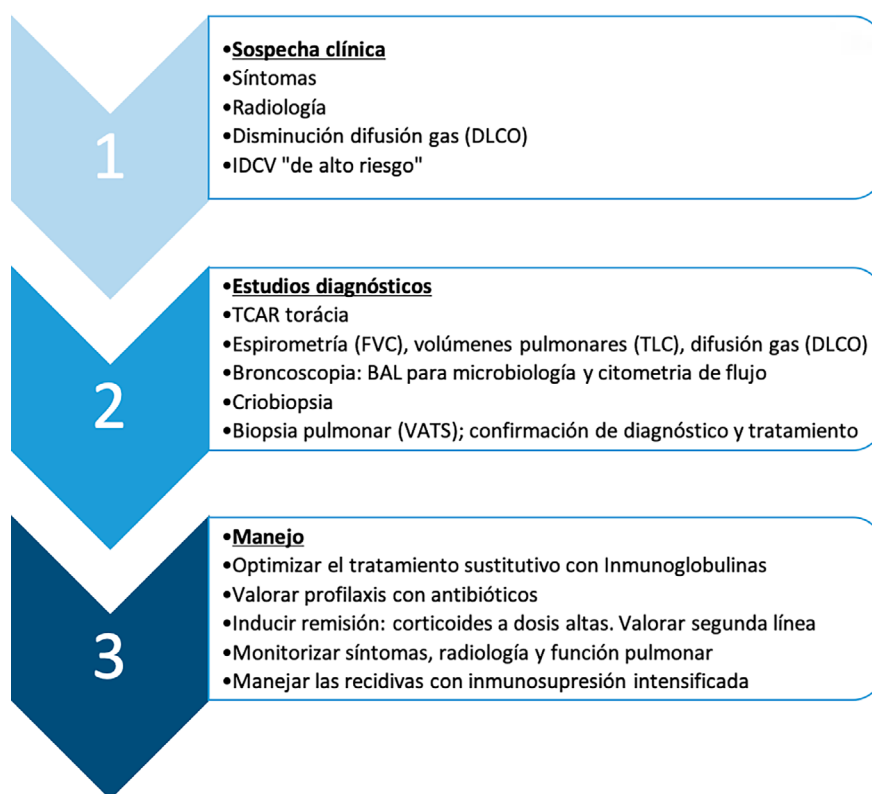


Figura 2. Estrategia para el diagnóstico y manejo de la enfermedad intersticial granulomatosa linfoide en el síndrome variable común de inmunodeficiencia. Adaptado de referencia 3, con permiso.

REFERENCIAS

- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(1):38-59.
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012; 119(7):1650-7.
- Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(8):651-60.
- Hurst JR, Warnatz K; ERS eGLILDnet Clinical Research Collaboration. Interstitial lung disease in primary immunodeficiency: towards a brighter future. *Eur Respir J.* 2020; 55(4): 2000089.
- Ruiz-Alcaraz S, Gayá García-Manso I, Marco-De La Calle FM, et al. Enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa: descripción de una serie de 9 casos. *Medicina Clínica* 2021; 156 Issue 7, Pages 344-348.
- Baumann U, Routes JM, Soler-Palacín P, et al. The Lung in Primary Immunodeficiencies: New Concepts in Infection and Inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9:1837.
- Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):637-58.
- Lucas, M., et al. "Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years". *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1354-60.

Recuperar un doctorado útil y de calidad



JOSÉ RAMOS VIVAS

Profesor de Microbiología y coordinador de laboratorios en la Universidad Europea del Atlántico, Santander.

Recuperar un doctorado útil y de calidad

Este era un hombre al que gestores y políticos cortaron su financiación y cerraron su laboratorio. Este era un hombre que no pudo terminar sus proyectos de investigación. Este era un hombre que perdió los convenios con empresas porque su grupo era el que tenía el *know how*. Este era un hombre que vio como sus investigadores en formación tenían que abandonar sus tesis doctorales a medias. Este era un hombre que dejó abandonados experimentos importantes que realizaba con sus colaboradores. Este era un hombre que tuvo que abandonar su ciudad para encontrar trabajo en otra parte.

Pero este hombre tenía un doctorado. No un doctorado cualquiera. No un doctorado con *Natures* y *Sciences* o *Cells*. No un doctorado realizado en el laboratorio del capo más importante. No un doctorado realizado en el centro más prestigioso. No un doctorado plagiado. Aquel doctorado era un doctorado de calidad. Un doctorado en el que aprendió inglés a base de revisar y leer miles de artículos científicos. Un doctorado en el que aprendió a comprender lo que leía y a comunicarlo de manera precisa a los demás, aunque no fueran científicos. Un doctorado en el que aprendió microbiología, biología celular e inmunología, por lo que tuvo colaboradores en muchas áreas diferentes. Un doctorado en el que aprendió herramientas informáticas y en el que aprendió la importancia de reciclarse cada año. Un doctorado en el que aprendió a trabajar en grupo y a crear una red de colaboradores. Un doctorado en el que aprendió a escribir artículos e incluso libros, a formular las preguntas científicas realmente importantes, y, sobre todo, en el que aprendió a solucionar problemas.

Así que aquel hombre, montó su laboratorio desde cero en otra parte y siguió haciendo lo que le gustaba, que era descubrir cosas fantásticas, generar conocimiento, dirigir a jóvenes investigadores y aportar su granito de arena para mejorar la sociedad.

Economía basada en el conocimiento

Qué bien suena eso de “economía basada en el conocimiento”. Suena muy bien y los políticos lo repiten una y otra vez, pero ninguno sabe exactamente qué es; al menos por estos lares. Intuimos que “economía basada en el conocimiento” quiere decir algo así como que hay que aprovechar la disponibilidad de mano de obra altamen-

José Ramos Vivas

EL ARTE DE LA TESIS DOCTORAL



**TODO LO QUE NECESITA SABER
Y NUNCA ENCONTRÓ EN UN
MISMO LIBRO SOBRE CÓMO
HACER UNA TESIS DOCTORAL**



Berenice | MANUALES

te cualificada para generar riqueza. En otras palabras, sería el equivalente a utilizar el talento de las personas y su *know how* para generar riqueza económica y prosperidad social. En ese tipo de economía, el conocimiento es el recurso clave, más importante que los caballos de potencia, los recursos naturales o el capital. Y si alguien puede aportar algo a una "economía basada en el conocimiento" esos son los científicos.

Que los científicos españoles son excelentes nadie lo duda; ni siquiera los que deberían preocuparse de que éstos tuvieran trabajo en su propio país. Pero una cosa es que se hable de ello en múltiples y diferentes foros -de que puedan trabajar aquí en España- y otra muy diferente que alguien trate de manera ímproba de que esto se produzca. Porque apostar seriamente por los científicos españoles sería apostar seriamente por la economía del conocimiento. Y no solo a nivel nacional, sino también a nivel regional o local. Ni más ni menos.

¿Dónde se empieza a gestar ese conocimiento? Yo lo tengo claro; durante la etapa predoctoral y postdoctoral; aquí nos interesa la primera. Y sabemos que el cigoto científico aparece muchas veces ya en la etapa escolar, etapa vapuleada una y otra vez en nuestro país por reformas educativas mayormente infructuosas. Luego, durante la gástrula del bachillerato, muchas vocaciones científicas surgen como consecuencia del tesón y el esfuerzo de unos pocos profesores sacrificados que lo dan todo -incluso las horas extras- para "sus chicos" tomen el camino universitario de las ciencias puras. La organogénesis científica real de muchos jóvenes comienza en la etapa universitaria. Con un poco de suerte, los estudiantes universitarios reciben el *visto-bueno* de algún Departamento para comenzar a cacharrear en el laboratorio o para ayudar en las prácticas de tal o cual asignatura. A algunos se les enciende ahí la bombilla o se les mete en el cuerpo el gusanillo de la ciencia. Gusanillo que para muchos termina convirtiéndose en un auténtico parásito de nuestro cuerpo y nuestra alma.

Como en los recién nacidos, en donde el desarrollo del encéfalo no finaliza con el nacimiento, sino que continúa después de él, muchos de nuestros estudiantes universitarios tienen la oportunidad de seguir formándose en la propia Universidad, en centros de investigación o incluso en empresas -el tan desconocido doctorado industrial-. Son los cursos de posgrado y la tesis doctoral. He dedicado muchos años de mi vida a la formación de doctores y creo que la cosa está perdiendo fuelle. A pesar del animoso esfuerzo de la mayoría de escuelas de doctorado, nuestros "investigadores en formación" -como se les llama ahora- se impregnan cada vez más del desánimo reinante en la comunidad científica

de nuestro país, sobre todo en la parte más joven de la misma. La pandemia incluso nos ha dejado tiempo libre en nuestras casas para descubrir algunas "perlas" relacionadas con lo "bien" que tratamos a los jóvenes investigadores en este país. Pero ¿qué tendrá la ciencia que muchos de nosotros nos empeñamos en continuar viviendo para ella?

Cuando una pequeñísima parte de los impuestos de los españoles financió a través del Instituto de Salud Carlos III mi primer laboratorio como Investigador Principal, lo primero que hice fue colgar en la pared un cartel que repetía la frase del famoso entrenador de fútbol ame-

ricano Bill Parcells: "no esperes nada, no culpes a nadie, haz cosas". Ese ha sido mi lema desde entonces. Aprendí desde el principio que no había que esperar grandes cosas de los que financian la ciencia en nuestro país. Aprendí que quejarme a los revisores, a paneles de evaluadores de proyectos e incluso a políticos locales, o echar la culpa a los demás -aunque realmente la tuvieran- no sirve para mucho. Y que

solo haciendo cosas sin parar y mirando hacia adelante llevaría a buen puerto a mi prole de doctorandos. Mis doctorandos también leyeron ese cartel a diario. Algunos hicieron más caso que otros, pero todos ellos -curiosamente todas chicas- han seguido adelante; no sé hasta cuando, pero espero que por mucho tiempo. Pues como decía, el gusanito de la ciencia cuando te pica puede transformarse en un parásito que llega a tu cerebro y no te suelta; y te lleva por este camino de la ciencia en España, que es de todo menos un camino de rosas. Pero me han pedido que escriba sobre los investigadores en formación, no sobre el sistema de ciencia en España. Así que vamos a ello.

Aunque se me antoja tarea de la Universidad el aclarar las ideas a los estudiantes, los doctorandos siguen llegando a la salida de su tesis doctoral sin tener mucha idea de cuáles son sus opciones de futuro. Y cuando muchos llegan a la meta, se encuentran con que siguen sin tener las cosas claras. La mayoría de los doctorandos nunca tendrán su propio laboratorio, ni darán clases en la Universidad, ni serán científicos titulares en el CSIC, así que cuanto antes se entienda esto, menos desengaños nos llevaremos. Y no pasa nada.

Pero hay que tener una meta, y tener tu propio laboratorio, ser científico del CSIC o dar clases en la Universidad son buenas metas desde luego, pero no deben ser las únicas.

Cuando he dado charlas a alumnos de bachillerato, he constatado que muchos de ellos no saben qué quieren hacer con sus estudios. Cuando he dado clase en la Universidad tampoco muchos de los alumnos tienen claro en qué quieren trabajar o "qué quieren ser". Pero es que

*"No esperes nada,
no culpes a nadie,
haz cosas"*

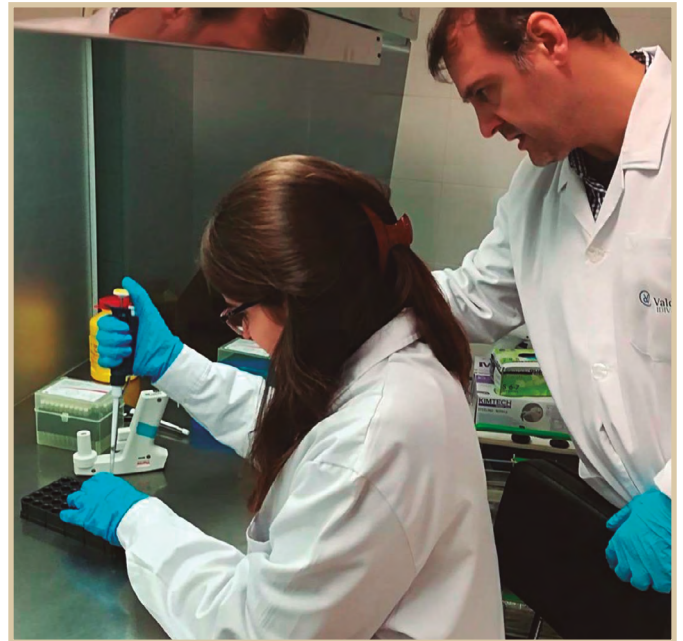
cuando hago también esta pregunta a los alumnos de Máster, tampoco muchos saben qué quieren hacer con sus vidas. E incluso muchos investigadores en formación no tienen claro qué quieren hacer cuando están terminando su tesis. ¿Cómo se puede ir por la vida sin rumbo? Sin rumbo puedes dar vueltas con tu coche y atravesar ciudades, pueblos y campos y no llegar a ninguna parte. O navegar con tu barco y perderte en alta mar. O dejarte arrastrar por las corrientes esperando llegar a algún lugar más o menos seguro.

Hay que tener un rumbo. Nuestro sistema educativo debe ayudar a encontrar ese rumbo cuanto antes. Una vez que tenemos un rumbo y sabemos a dónde queremos llegar, podemos poner todo nuestro empeño en ello, centrarnos en lo necesario y no perder el tiempo con lo tangencial. Evidentemente, en el instituto o en la Universidad, aún no conocemos todas las posibilidades laborales que pueden estar a nuestro alcance; pero sin duda el doctorado debe abrirnos los ojos a la realidad y mostrarnos todas las posibilidades que podemos alcanzar con lo que aprendemos en él. El doctorado debe despejar dudas, no crear unas nuevas. El doctorado debe ayudarnos a elegir, no a mantenernos en la indecisión. Si el doctorado no nos ayuda en esto, es que no sirve, y deberíamos cambiarlo.

Publicar

¿Pero cuáles son los problemas que los investigadores en formación encuentran durante su doctorado, que les hacen tener más dudas respecto a lo que quieren o no quieren hacer? Todos los conocemos. La presión por publicar está en las primeras posiciones de la lista. Hay que publicar artículos, te dicen. Si publicas podrás tener opciones para hacer un buen *postdoc*, te dicen. Si publicas podrás optar a una posición estable, te dicen. Y ya tienes más de 40 años y esa posición estable no llega, y tus doctorandos lo ven y lo padecen. Y no quieres eso para ellos. Y ellos se dan cuenta de que tampoco quieren seguir tus pasos. Y es que publicar parece que lo es todo, pero no es así. Porque el camino de la publicación te puede llevar al lado oscuro. Y solo hay un lado oscuro, mientras que hay muchos lados luminosos. Esos lados luminosos no dependen de cuantos *papers* tengas o de la revista en la que los publiques, depende de las habilidades que seas capaz de aprender y desarrollar durante tu doctorado. Porque recordemos de nuevo que no todos tendremos nuestro propio laboratorio, nuestra plaza en la Universidad o nuestra posición en el CSIC. Y no pasa nada.

Pero la estrategia de “publicar para triunfar” no funciona a corto plazo. Y a veces 4 años no dan para la cantidad de *papers* con la que soñaste tras el resultado positivo de tu primer experimento. Así que el doctorado no debe estar encaminado a los *papers*, ni mucho menos. Debe estar encaminado a formar a gente para que sepa



solucionar problemas. A generar un valor añadido en las personas, que complemente el poco o mucho que puedan traer ya de serie. Perseguir el factor de impacto para aumentar el ego del jefe de grupo o para satisfacer a los evaluadores de turno es una estupidez que está dejando un reguero de vocaciones científicas por el camino. Pero claro, el factor de impacto supuestamente dará estabilidad laboral a los jóvenes jefes de grupo, que lo ansían a toda costa. Tengo un amigo que cuando ganó su plaza en el CSIC me dijo: José, ya puedo dedicarme a pensar sobre cuestiones importantes y dejar de amasar con el rodillo de las publicaciones para sobrevivir, para conseguir el siguiente contrato...

Porque es fantástico poder dedicarse a pensar. Es lo que Jorge Wagensberg denominó “el gozo intelectual”. El gozo intelectual te permite levantarte feliz por las mañanas e ir al laboratorio para generar conocimiento útil para la sociedad. Pero levantarte por las mañanas feliz porque vas a trabajar en lo que te gusta está reservado para solo un porcentaje relativamente pequeño de la población. Y ese gozo intelectual no se alcanza si tienes que lidiar con el número de revistas Q1 y el factor de impacto año tras año. ¿Cuándo nos daremos cuenta de que si estamos pensando todo el tiempo en nuestro *curriculum* no estamos pensando de verdad en los problemas que la sociedad espera que resolvamos? Lo del factor de impacto es tan ridículo como que muchos investigadores no se dan ni cuenta de que el factor de impacto de sus artículos en realidad es el factor de impacto de la revista en la que los publican. Los artículos no tienen factor de impacto. ¿Por qué los evaluadores se fijan en el impacto de la revista y no en la importancia del artículo? Pues así nos va... Un círculo vicioso que lo impregna todo, desde las acreditaciones y los sexenios hasta la política de las editoriales donde se publican esos artículos.

Esa presión sobre los jóvenes líderes de grupo que han conseguido sus contratos Miguel Servet, Ramón y Cajal o incluso su plaza en la Universidad o en el CSIC se traslada a sus discípulos, que lo sufren algunas veces incluso más que ellos. Porque cada persona es diferente y hay algunas muy fuertes, pero otras muy sensibles. Los jóvenes deben dedicarse a su formación, no a la producción. ¿Qué tiene que ver el factor de impacto con la formación de calidad que debe impartirse en el doctorado?

Da igual en qué disciplina investigues. Los artículos “se esperan”, pero actualmente también “se requieren”. Esto va en detrimento no solo del propio investigador en formación, sino que es un copo más que se une para formar la bola de nieve que estamos creando con la formación de doctores zombies. Al final saben mucho del polipéptido de la proteína A, pero saben cero de solucionar problemas. Y eso no es lo que queremos. Rebajar la presión sobre los líderes de grupo rebajaría también la presión sobre los investigadores en formación.

Enseñar el fracaso

Además de no obsesionarnos con el número de artículos que seremos capaces de generar durante nuestra tesis o con el factor de impacto de la revista en la que los publiquemos, debemos afrontar el fracaso. El fracaso de nuestros experimentos. Hay doctorandos que tendrán muchos resultados durante su tesis, y otros que tendrán cero. Por eso no debemos pensar en “producir” a toda costa. Si pensamos en producir resultados a toda costa y no lo conseguimos, nos frustramos. Además, en el laboratorio de al lado pueden correr distinta suerte y pasarnos sus grandes resultados y sus publicaciones por las narices. Pero los resultados son solo una pequeña parte de la etapa doctoral. No deberían ser el objetivo, tan solo un valor añadido con un peso relativamente bajo en el conjunto de las recompensas de nuestra formación.

Por lo tanto, formar a estudiantes de doctorado también implica mostrarles la cara oscura del mundillo científico. Prepararles para el fracaso. El fracaso existe y está totalmente presente en el mundo de la ciencia, aunque no queramos ni mirar hacia la puerta tras la que tarde o temprano nos lo vamos a encontrar; así que hay que conocerlo y darlo a conocer a los que vienen tras nuestros pasos. Como en cualquier revista que se precie, SEI Inmunología también tiene limitaciones de espacio, así que no voy a narrar las veces que he fracasado en algo. Pero no importa cuál sea el problema al que te enfrentes, importa cómo reaccionas a él. Si te paras a pensar, tu corazón no se va a detener si no te sale el experimento de 8 horas, si te rechazan un artículo, si no te conceden una beca, si no consigues el dinero para ir a un congreso o si nadie contesta a tu solicitud para realizar un *postdoc*. La resiliencia es fundamental en

ciencia, y también se puede enseñar y se puede aprender. Y un director de tesis debería tomarse un tiempo en su atareada vida de científico para explicarla a sus doctorandos.

Enseñar hasta independizar

El objetivo prioritario de un director de tesis debería ser que sus doctorandos se independizaran “en el laboratorio” cuanto antes, y “del laboratorio” tras su tesis. Tanto el director como el doctorando deben buscar a toda costa la rápida autosuficiencia de este último. Debemos hacer que los doctorandos se hagan autosuficientes cuanto antes. Las escuelas de doctorado hacen un trabajo bastante bueno en este sentido -unas mejor que otras-, pero muchas veces no es suficiente; una y otra vez se repiten los mismos cursos de doctorado impartidos año tras año por las mismas personas. Hay pocos cursos rompedores de los que los alumnos salen con la boca abierta. Pero es el director de tesis o “mentor” el que debe preocuparse principalmente de la formación de los investigadores que tiene “a su cuidado”. Debe preocuparse de que se den cuenta rápida y acertadamente de las cosas que tienen que hacer para sacar adelante su trabajo de tesis. Debe transmitir las ganas de investigar y las ganas de resolver cuestiones interesantes e importantes; debe enseñarles a disfrutar de los

Debemos hacer que los doctorandos se hagan autosuficientes cuanto antes

descubrimientos y debe enseñar la utilidad práctica de lo que se hace en el laboratorio, sea trabajando con una proteína de membrana de una bacteria, con el suero de unos pacientes, o con un telescopio. Pero sobre todo debe enseñarles a que se hagan independientes y autónomos cuanto antes, a que tomen sus decisiones en los experimentos y en la vida, y a que cometan sus propios errores. El director de tesis no está para solucionar problemas, está para enseñar a solucionarlos.

Por eso la relación entre el doctorando y su director es tan importante, y de que esa relación vaya bien dependerán un buen número de vocaciones. Un director de tesis puede ser un científico excelente, posiblemente un “crack” de las publicaciones Q1; pero si no sabe formar a personas, mejor que por sus manos pase la menor cantidad de doctorandos posible; si es tan “excelente” investigando también debería saber que existen cursos para “formación de formadores” donde te enseñan flexibilidad, comunicación y confianza en tus doctorandos. Formación de formadores; porque muchos directores de tesis necesitan aún mucha formación

para tratar con personas. Pero no voy a entrar mucho en el tema de la salud mental de los doctorandos, tan de moda en los dos años precedentes a la pandemia. Solo comentaré que me llamaron la atención algunos titulares en periódicos españoles alertando del deterioro de la salud mental de los investigadores en formación, que relataban cómo en varios artículos realizados a golpe de encuestas *on-line* se demostraba que los jóvenes investigadores sufrían mucho. Inmediatamente, algunos blogs comenzaron a echar humo y pestes contra la estresante vida de los científicos jóvenes. Claro, nadie se preocupó de la estresante vida de los directores jóvenes de grupo que dirigían a esos jóvenes investigadores. Nadie se paró a reflexionar si las encuestas se realizaron a estudiantes solo de ciencias o también de letras; ningún Blogger o periodista se leyó el material suplementario de esos artículos, y nadie se centró en las soluciones, solo en magnificar el problema, con una actitud típica de diarios sensacionalistas. Que haya pocos estudios sobre la salud mental de la gente que trabaja en ciencia ya nos indica que no parece que le demos la importancia que merece este problema. Por supuesto, la incidencia de estos problemas se da mayormente en la gente joven, no en los depredadores

portan 3 puntos más de índice H? ¿Qué más dan 217 publicaciones que 200?

Pues conozco a jefes de grupo absolutamente obsesionados con el índice H. Son monstruos que han sido creados al aumentar la presión sobre el sistema científico en general, y sobre el sistema científico español en particular. Y porque hemos olvidado la época en la que pararse a pensar era más importante que pararse a producir. Muchos han interiorizado que es normal quedarse a escribir artículos por la noche, corregir exámenes los fines de semana o salir del laboratorio cuando ya todos están cenando con sus familias. Y esto no puede seguir así. Que en otras culturas como la asiática se generen ciborgs de laboratorio no necesariamente implica que los tengamos que generar también en España. La inteligencia siempre es más importante que la fuerza bruta o que las horas que pasas en un laboratorio. Pero el sistema español tiene que plantarse un día y ponerse a reflexionar. Echo de menos que los grandes catedráticos sabios de nuestras universidades y los excelentísimos profesores de investigación del CSIC se unan y den un puñetazo encima de la mesa que se oiga hasta en el último de los Ministerios, para que se empiecen a buscar soluciones realistas a lo que pasa en nuestra ciencia;

El doctorado debería representar el escenario ideal para aprender cosas increíblemente prácticas

de lo alto de la cadena alimentaria de "la Academia", los catedráticos de las universidades y los profesores de investigación del CSIC. Esto daría para otro artículo en SEI, así que vamos a dejarlo aquí.

En la última década las relaciones entre los supervisores y los estudiantes de doctorado -ahora denominados investigadores en formación- han cambiado cualitativamente. Estos cambios, que normalmente han sido para mejor, han comenzado a hacerse realidad gracias a las Escuelas de Doctorado de las universidades y a un recambio generacional que "va llegando" muy poco a poco. En mi caso, comprendí rápidamente que la colaboración con los doctorandos y la confianza en que son personas adultas siempre era más beneficiosa que el látigo y la rigidez en el laboratorio. Porque la tesis doctoral va de colaboración entre el director y el que es dirigido. Solo si ambos llegan a interiorizar esto, la tesis alcanza su máximo esplendor y beneficio mutuo. Pero aún quedan demasiados jefes de grupo con un ego tiránico, con un ansia de control abrumadora, con un factor de impacto insaciable, que no dejan crecer al que llega a sus laboratorios. Y ese es otro de los males del sistema. El ego es el enemigo. Falta mucha generosidad en algunos jefes de grupo. Porque no hay nada más satisfactorio que ver crecer a un hijo o que uno de tus doctorandos supere tus logros algún día. ¿Qué im-

sobre todo a lo que pasa con la estabilización de tantos y tantos doctores que malviven en nuestros centros.

¿Qué se puede aprender durante el doctorado?

El doctorado debería representar el escenario ideal para aprender cosas increíblemente prácticas; no solo a realizar *Western Blots*. También debería ser una etapa especial para tener experiencias enriquecedoras, no solo para darse cabezazos contra la bancada del laboratorio. Y debería armarnos de las habilidades más útiles y más demandadas por esa supuesta economía del conocimiento. ¿Qué hace que las habilidades aprendidas durante el doctorado sean "transferibles"? Pues lo primero es saber explicarlas. Comunicar. La comunicación científica es crucial. Todo el mundo puede hablar en público, pero otra cosa es hacerlo bien y de forma efectiva. Y para hacerlo bien y de forma efectiva, hay que practicar. Y durante el doctorado tenemos numerosas ocasiones para practicar. Debemos saber explicar y convencer de que las cosas que hemos aprendido en nuestra etapa doctoral van a ser útiles para el que quiera contratarnos. Debemos olvidarnos del síndrome del impostor.

Pero además debemos saber trabajar en grupo y comunicarnos con los miembros de ese grupo también de manera efectiva. Debemos ayudar al grupo a dige-

rir cuestiones científicas complicadas y reducirlas a sus partes constituyentes para poder solucionarlas de una en una. El trabajo en equipo durante la tesis nos puede curtir en estas tareas. Debemos hacer más viajes a la máquina de café y hablar con doctorandos de otros laboratorios; conocer gente y establecer una red de amigos, contactos y colaboradores. Por eso las cafeterías y las máquinas de café son tan importantes en los centros de investigación y las universidades. Y si el director de tesis no se interesa por la colaboración entre sus doctorandos, éstos deben tomar la iniciativa. Colaborar es más interesante desde cualquier punto de vista que competir. Debemos también conocer a las asociaciones de estudiantes de doctorado y de *postdocs*. Nosotros solos podemos hacer muchas menos cosas que si nos asociamos a grupos de personas que tienen nuestros mismos intereses. Y debemos conocer a las sociedades científicas de nuestra área de conocimiento. Las sociedades científicas deben jugar un papel mucho más importante en la formación de doctores en nuestro país. Deben colaborar mucho más con las escuelas de doctorado, y, aunque está fuera del *scope* de este artículo, las sociedades científicas deberían ser las auténticas asesoras de los gobiernos en materia científica.

Y, además, debemos saber criticar y hacer preguntas clave. Para poder criticar hay que leer. Leer mucho. Leer no solo sobre el péptido A de la proteína X, sino también de otros temas que poco o nada tienen que ver con ese péptido o esa proteína. Leyendo podemos encontrar nuevos destinos para nuestros experimentos, nuevas formas de poner controles, nuevas maneras de enfocar los problemas, nuevas formas de solucionarlos. Si leemos mucho también aprenderemos a realizar preguntas importantes, esas que tienen difícil solución pero que si la encuentras te "coronas". Saber hacer las preguntas importantes no es trivial, y esto se puede aprender también durante el doctorado. No debemos pasarnos días enteros haciendo experimentos; debemos hacer pausas para leer y pensar. Además, leer mucho también ayuda a escribir mejor. Y necesitaremos escribir mucho y bien cuando terminemos nuestra tesis.



Imagen de la grabación José Ramos para El cazador de cerebros, presentado por Pere Estupinyà de RTVE"

En cuatro años podemos hacer muchas pausas y somos nosotros los primeros responsables de nuestro aprendizaje. No olvidemos esto. Porque podemos aprender de forma independiente. No debemos esperar a que nuestro director de tesis o el postdoc que éste haya puesto al mando tengan tiempo para enseñarnos cosas. Debemos aprender a buscar nos la vida, a preguntar sin miedo, a encontrar la información útil que necesitamos, y en internet está todo. En internet están también la mayoría de respuestas, la mayoría de protocolos, la mayoría

de cursos para aprender tal o cual habilidad; cursos sobre informática o bioinformática, cursos sobre idiomas, sobre cómo manejar y buscar en las bases de datos, sobre diseño o ilustración científica, sobre cómo hablar en público, sobre cómo aprender estadística (tan necesaria), sobre cómo mejorar nuestro pensamiento crítico, sobre buenas prácticas de laboratorio o sobre ética de la investigación científica, sobre propiedad intelectual, sobre cómo crear empresas, sobre cómo escribir artículos, revisiones, proyectos de investigación o incluso libros. Debemos dedicar tiempo a nuestra propia formación, no esperar a que solo nos enseñen cosas entre las cuatro paredes del laboratorio con el único objetivo de publicar artículos científicos. Si hacemos esto, si dedicamos un poco de tiempo, pero de manera constante a nuestra propia formación, cuando terminemos el doctorado tendremos muchas más habilidades y nos costará mucho menos encontrar un hueco en el mercado laboral. Si solo hacemos experimentos y nos centramos en los artículos, nuestras opciones se reducirán a los trabajos donde se requiere seguir haciendo más experimentos para publicar más artículos; y cada vez nos costará más desviarnos de ese camino, que se hará a su vez más duro y competitivo. Y recordemos que la lucha por las plazas de Universidad, por las plazas del CSIC y por "poseer" un laboratorio propio es encarnizada, y no depende muchas veces de nosotros mismos, sino también de variables que se van a cruzar tarde o temprano en nuestra carrera científica, y que se escapan a nuestro control, como la endogamia o efecto Mateo en ciencia. Así que, recuerda, tú eres el primer responsable de tu formación durante tu tiempo de tesis: no esperes nada, no culpes a nadie, haz cosas.



Asociación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Vasculitis de Castilla y León

C/Rastrojo, 6. CP: 47014 Valladolid

Contacto: 606 91 11 15

eavacyl@eavacyl.org



La Asociación de Enfermedades Autoinmunes y Vasculitis de Castilla y León (EAVACyL), es una entidad sin ánimo de lucro constituida el 14 de abril de 2013 en Valladolid.

Esta Asociación nace a partir de un grupo de afectados por estas enfermedades ante la necesidad de mejorar la atención sanitaria que veníamos recibiendo hasta ese momento.

En la página web de la Asociación www.eavacyl.org se muestran los objetivos y fines marcados por EAVACyL para que la Administración dé un trato adecuado a este tipo de enfermedades tan complejas, con una atención integral y continuada. De esta manera, EAVACyL se ha convertido 8 años después, en una asociación con más de 200 socios, afectados directa e indirectamente por enfermedades autoinmunes y proporciona todo tipo de ayuda e información tanto para los afectados como para sus familiares. Haciendo además hincapié y apostando por la investigación y la búsqueda de apoyo de toda la Sociedad para seguir avanzando.

Las actividades que desarrollamos en EAVACyL en resumen, son las siguientes:

Información, orientación y apoyo

Atención psicosocial proporcionada a los/as afectados/as por enfermedades autoinmunes, mediante información, orientación y apoyo para potenciar la autonomía personal, la participación social y facilitar el acceso a recursos coordinados que responden a las necesidades integrales de la persona.

Las intervenciones son realizadas por la trabajadora social y por un equipo de psicólogas, servicios externos conseguido a través de un convenio con el Colegio Oficial de Psicólogos de Castilla y León.

Cafelitos en EAVACyL. Este año, como novedad se comenzó con esta actividad para que en tiempos de Covid pudiésemos compartir, vivencias, anécdotas, etc.



Terapias rehabilitadoras

Gimnasia terapéutica. Las técnicas que se han empleado han estado enfocadas a la rehabilitación, mantenimiento, prevención y paliación de la sintomatología, algunas de ellas son: Pilates, escuela de espalda y relajación.

Fisioterapia. Actividad externalizada mediante convenio de colaboración con entidad afín (AS-PAYM) dotada de medios tanto materiales como humanos adecuados.



Difusión y sensibilización de las enfermedades autoinmunes



Comunicaciones. Información de noticias relacionadas con las enfermedades autoinmunes a través de las distintas redes sociales:

Facebook: <https://www.facebook.com/eavacylcyL>

Instagram: <https://www.instagram.com/eavacyl>

Twitter: <https://twitter.com/eavacyl>

Youtube: <https://bit.ly/2R6xwJ4>

Web: <https://eavacyl.es/>

Campaña sensibilización EAS: charlas en la provincia de Valladolid. A través de charlas informativas sobre las EAS desde una visión psicosocial tratamos de sensibilizar a la población de los municipios.

Eventos. Realizamos eventos como el concierto solidario de la Coral de Santa Cecilia, el desfile benéfico de Olga García Estilistas, concierto solidario del Quinteto de Metales de la OSCyL, mercadillos solidario Cocoricó, entre otros, los cuales este año tuvieron que ser cancelados o aplazados por la actual situación derivada de la pandemia.

Apoyo a la investigación en Enfermedades Autoinmunes. Recaudación de fondos. La principal misión de EAVACyL, es la investigación, ya que para nosotros es nuestra esperanza.

Al igual que colaboramos con el Grupo de investigación en Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Río Hortega, estaríamos encantados en colaborar con la Sociedad Española de Inmunología, en cualquier ensayo que suponga un mejor diagnóstico, prevención, nuevos tratamientos y ayude a mejorar nuestra calidad de vida.



Desde la izquierda, Asensi, Ramada, Bodí, Blossom y Redondo forman el Quinteto de Metales. **SONIDO DIXIELAND POR UNA BUENA CAUSA**
El Quinteto de Metales de la Orquesta Sinfónica de Castilla y León ofrece hoy, a las 19:30 h., un concierto en el centro cívico Parquesol a beneficio de la Asociación de Enfermedades Autoinmunes y Vasculitis de Castilla y León. Música de cine, sonido dixieland y jazz divertirán a todos los que se sumen a la fiesta. La entrada es un donativo de cinco euros.

Reuniones y relaciones con otros colectivos y asociaciones de índole similar. EAVACYL es miembro de las siguientes entidades: FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), PREDIF (Plataforma Representativa Estatal de Personas con Discapacidad Física). Además EAVACYL ha venido manteniendo contactos con todo tipo de Asociaciones con fines similares, como Asociaciones de Lupus en Salamanca (ASALU), en Asturias y con FELUPUS (Federación Española de Lupus). Etc.

Jornadas y conferencias. Se han realizado 3 Jornadas en Autoinmunidad y en 2019 se realizó la II Jornadas en Autoinmunidad en el Hospital Río Hortega de Valladolid, donde estuvieron entre otros expertos en estas patologías, la inmunóloga del Hospital de León la Dra. Sara Calleja.

Talleres grupales de psicología. Talleres de bienestar personal y psicología positiva.

El próximo día 15 de abril se realizará una jornada online sobre el “Aporte de la psicología en las enfermedades autoinmunes”.

Reuniones con responsables de la Administración Autonómica. Como con la Consejería de Sanidad de Castilla y León, con su Consejera y distintos Cargos



donde exponemos nuestras necesidades y demandas para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EAS, con el Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León para tratar el problema que surgió por la interrupción de la realización de un colirio autólogo. Con los Gerentes de hospitales, con la Consejera de Familia e Igualdad de Oportunidades, además de con Ayuntamientos y Diputaciones.





SEI-Sociedad Española de Inmunología

¿Qué vacuna contra el coronavirus es mejor?

by Laboratoons.com

Vacunas de RNA y DNA

(Moderna, Pfizer, Curevac, Dr. Larraga)



Instrucciones para que células sanas produzcan una proteína del virus (Proteína S)

Vacunas con virus transportadores

(AstraZeneca, Janssen, Sputnik, Dr. Esteban)



Hacen que algunas células sanas produzcan proteínas del virus (Proteína S)

Vacunas con el genoma del virus

(Dr. Enjuanes/Dra. Sola)



Entran en algunas células pero no pueden causar enfermedad

Vacunas de proteínas

(Novavax)



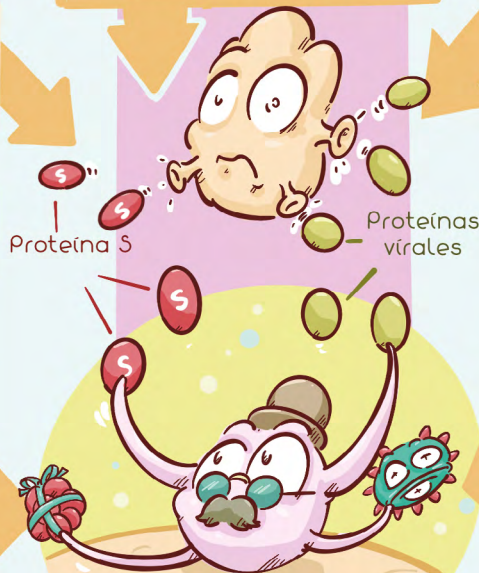
Son preparados de proteínas típicas del virus (p.ej. Proteína S)

Vacunas inactivadas o atenuadas

(Sinovac, Sinopharm, Covaxin)



Virus desactivados químicamente o muy debilitados, incapaces de provocar daños



Detección por células dendríticas

ACTIVACIÓN



Eliminación de células infectadas



Linfocito T
Citotóxico



Linfocito T
cooperador



Linfocito B



Anticuerpos
contra el virus

- Todas las vacunas contra el coronavirus confluyen en el mismo punto: Las células dendríticas. A partir de ahí, todas activan a los linfocitos
- Si tienes la oportunidad de vacunarte, hazlo independientemente de la vacuna que te ofrezcan. Todas son eficaces para frenar la pandemia