

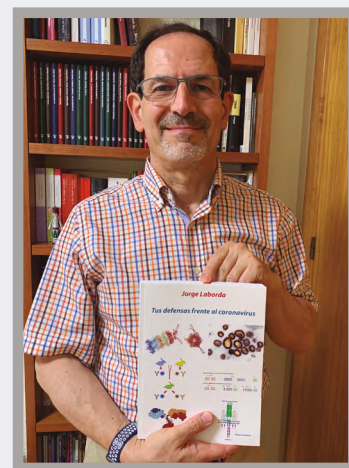
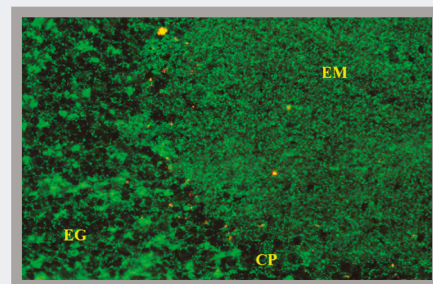
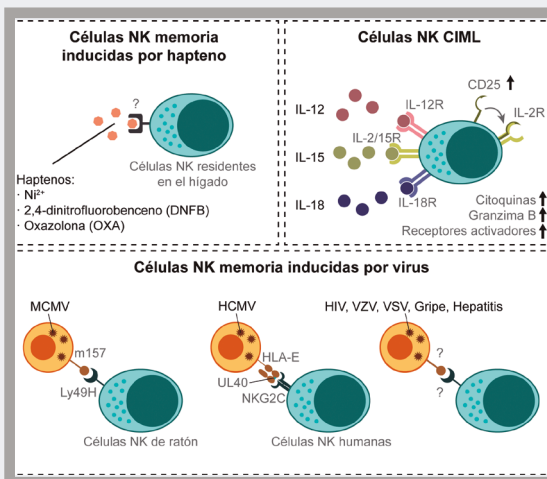
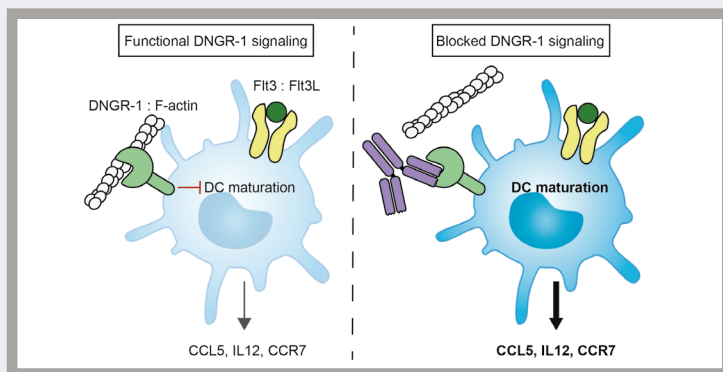
Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología



SEI

**Sociedad Española
de Inmunología**





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



FRANCISCO BORREGO, IÑIGO TERRÉN: **Células NK memoria: las asesinas naturales también recuerdan**

RAFAEL SIRERA: **Las nuevas variantes del SARS-CoV-2 que nadie busca y que están haciendo al virus más resistente a la respuesta inmunitaria**

FERNANDO DÍAZ: **Semblanza de la Dra. África González Fernández, el triunfo de la perseverancia.**

FRANCISCO J CUETO: **DNGR-1 limits Flt3L-mediated antitumor immunity by restraining tumor-infiltrating type I conventional dendritic cells**

MARÍA CASANOVA: **Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early NSCLC cells**

MARÍA ANDREA MORENO, FRANCISCO LOZANO, RAFAEL SIRERA: **CD5 and CD6 as immunoregulatory biomarkers in non-small cell lung cancer**

MACARENA FERRERO, FEIYU ZHANG, ELOÍSA JANTUS: **Analysis of the gut microbiota: an emerging source of biomarkers for immune checkpoint blockade therapy in advanced non-small cell lung cancer**

ÁNGELA CARRASCO: **Síndrome cerebeloso paraneoplásico y carcinoma pulmonar de células pequeñas asociados a presencia de anticuerpos anti-Zic4**

MANUEL SERRANO: **La Beta-2 Glicoproteína no es solamente un autoantígeno**

PILAR ORTIZ, MARCO ANTONIO MONTES: **Enfermedad pulmonar intersticial en dermatomiositis**

PASCUAL MARTÍNEZ: **Después del grado... ¿Qué?**

PAULA GUTIÉRREZ: **Asociación Basada en la Lucha de los Alérgicos Alimentarios – ABLAA Valladolid**

JOSÉ RAMÓN REGUEIRO, ÁFRICA GONZÁLEZ, EDUARDO LÓPEZ-COLLAZO: **I Edición de los premios CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica**

ALFREDO CORELL: **Para aprender de pandemias previas: ¿Qué es el VIH?**

ÁNGEL RODRÍGUEZ, RAFAEL SIRERA: **Reseña del libro "Tus defensas frente al coronavirus" por Jorge Laborda**

JESÚS SÁNCHEZ: **¿Tenemos protección a largo plazo tras pasar la COVID-19?**

●	PORTADA
●	Índice
●	2 Créditos
●	4 Nota de los editores
●	5 TRIBUNA
●	6 PANORAMA
●	6 Inmunoensayo
●	14 Inmunoensayo
●	22 Inmunólogas
●	24 INVESTIGACIÓN
●	24 Visión del autor
●	26
●	28
●	30
●	32 CLÍNICA
●	32 Casos Clínicos
●	35 Minirrevisión
●	37 Minirrevisión
●	43 DOCENCIA
●	43
●	46 DIVULGACIÓN
●	46 A todos los públicos
●	49
●	52
●	54
●	56 Tira cómica

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI. Tenemos el placer de presentaros el segundo número del año 2021 y que hemos podido elaborar gracias a vuestras contribuciones. Este ejemplar viene, como es habitual en este momento, muy marcado por la pandemia pero, como podréis comprobar, ya tomándole el relevo poco a poco otras contribuciones diferentes en el ámbito de la inmunología.

En la sección de **Panorama** la tribuna de Carmen Cámara nos presenta el curso que la SEI organiza en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, ya en su cuarta edición. Seguimos con los merecidos homenajes a inmunólogas españolas que han cimentado la disciplina y en este número, Carmen Cámara y Fernando Díaz Espada, nos hacen la semblanza de África González Fernández. Trabajadora incansable, no solo ha sido un referente en la inmunología clínica y la docencia desde su cátedra en la Universidad de Vigo, sino también en el emprendimiento y la investigación desde la dirección del Centro de Investigaciones Biomédicas y la spin-off NanolImmunoTech. En la sección inmunoensayos, el grupo de Francisco Borrego nos descubre las células NK y nos ofrece una visión que nos obliga a reestructurar viejos principios de la inmunología. Así, nos muestran y describen exhaustivamente esas células NK que recuerdan el encuentro previo con el antígeno. Estas contribuyen a la inmunidad adaptativa y por qué no, al efecto vacunal del que tanto se habla estos días. En el otro inmunoensayo se trata el impacto de otras variantes del SARS-CoV-2, que afectan a otras proteínas más allá de Spike, y modulan la respuesta intrínseca antiviral mediada por interferones. Estas variantes fomentan el escape inmunológico y en breve, por su implicación en el manejo de la epidemia, nos obligarán a mejorar los mecanismos de análisis evolutivo del coronavirus.

En el apartado de **Clínica**, la autoinmunidad, como desorden más frecuente de la inmunidad, ha tomado protagonismo y tenemos un caso clínico, una minirrevisión de una serie de casos y un comentario sobre el hallazgo de una nueva etiología para las trombosis en COVID19. El caso clínico es una contribución de Ángela Sayalero y colaboradores, sobre anticuerpos anti-Zic4 en

el contexto de administración de fármacos inhibidores de JAK1 en adenocarcinoma pulmonar. La minirrevisión, enviada por Pilar Ortiz y Marco Antonio Montes Cano, nos ilustra la experiencia acumulada en semiología, complicaciones, diagnóstico y tratamiento tras siete pacientes que con anticuerpos anti-MDA5 en el contexto de miopatías inflamatorias inmunomediadas. Por último, Manuel Serrano expone el hallazgo de un nuevo mecanismo de trombosis en COVID19 que tiene que ver con una disminución drástica de la expresión de beta-2-glicoproteína-I debido a apoptosis masiva, de forma independiente a la presencia de autoanticuerpos.

En el apartado **Docencia** presentamos la oferta de másteres en Inmunología que se ofertan en estos momentos en España. La pandemia ha puesto la Inmunología más de moda. Cada vez más estudiantes se interesan (y más se interesarán en el futuro) por esta área de conocimiento. Se ha demostrado, gracias al trabajo del colectivo de profesionales implicados, especialmente de la SEI, que debemos tener un inmunólogo en nuestras vidas, ya sea clínico, docente o investigador. Puede ser un gran momento para ampliar la oferta educativa, para formar mejores profesionales, pues la sociedad, inconscientemente, los reclama.

En el apartado de **Divulgación**, seguimos trabajando con asociaciones de pacientes. En este caso con la asociación basada en la lucha de los alérgicos alimentarios (ABLAA) Valladolid. Nuestra tira cómica esta dedicada a las últimas novedades de la inmunidad frente al SARS-CoV-2. Incorporamos reseñas de varios libros divulgativos de Inmunología, tan necesarios y de los que se están publicando verdaderas joyas por alguno de nuestros socios. Y finalmente nos vestimos de gala para felicitar a dos de nuestros socios por haber obtenido el galardón a la Comunicación Científica en la primera edición de los premios CSIC-Fundación BBVA. La Inmunología ha estado en primera línea de la comunicación (y de calidad) en esta pandemia.

Os dejamos ya con los contenidos, que esperamos sean de vuestro agrado y los disfrutéis.

Los EDITORES



CARMEN CÁMARA Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Este verano empieza cargado de premios para la Inmunología, empezando por el Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica para los investigadores cuyo trabajo ha permitido el desarrollo de las vacunas de RNAm ante SARS-Cov2: Katalin Karikó, Drew Weissman, Philip Felgner, Uğur Şahin, Özlem Türeci, Derrick Rossi y Sarah Gilbert. Y este no es el único, tenemos otro más que si bien es más pequeño a nuestra sociedad le toca mucho más de cerca: el I Premio CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica a nuestros compañeros Margarita del Val y Alfredo Corell “por convertirse en la voz de la ciencia desde el inicio de la pandemia, transmitiendo el conocimiento científico en un lenguaje accesible para el público general”. Ya os he agradecido a los dos en tribunas previas vuestro trabajo, que tanta visibilidad nos da, pero ahora además celebro que lo premien desde otros miembros de la comunidad científica.

Aparte de la divulgación, la Inmunología continúa precisando de un gran trabajo por parte de todos para hacerla fuerte en los hospitales, universidades y centros de investigación. Como ejemplo, la creación de una nueva sociedad de enfermedades autoinmunes por un grupo de internistas en el que se contaba con nuestra especialidad sólo de forma tangencial y por supuesto sólo como apoyo diagnóstico. Nuestro presidente ha firmado una carta de rechazo de forma conjunta con el resto de sociedades afectadas, que se ha enviado tanto al Ministerio como a

los medios de comunicación. La existencia de grupos multidisciplinares es necesaria en la medicina actual, pero se deben conseguir estableciendo convenios entre las sociedades implicadas y no creando nuevas sociedades.

Quiero dar la bienvenida al nuevo grupo joven de la SEI que se acaba de crear, podéis consultar toda la información en la web. Esperamos que sea un nuevo motor para nuestra sociedad, es necesario que escuchemos las voces de los socios más jóvenes para seguir creciendo como sociedad.

Este verano tenemos una nueva edición del curso de verano de la UIMP, y ya van cuatro. Este año se titula Escuela de Inmunología en tiempos de pandemia, dado que sigue orientada como no podía ser de otra forma hacia la respuesta inmunitaria en la COVID-19. Esperamos que sea de interés para estudiantes, residentes y becarios.

De hecho, nos está gustando tanto esto de las escuelas de inmunología, que se está cocinando otra para el invierno cargada de sorpresas... pero me guardo esta información por ahora hasta la próxima tribuna.

Un abrazo para toda la Comunidad SEI

CARMEN CÁMARA

Junta Directiva





Células NK memoria: las asesinas naturales también recuerdan



FRANCISCO BORREGO^{1,2}, IÑIGO TERRÉN¹

¹Grupo de Inmunopatología, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia

²Ikerbasque, Fundación Vasca para la Ciencia

Hace más de cuatro décadas que se identificaron las células NK como linfocitos granulares grandes, los cuales tenían la propiedad de lisar células tumorales en ausencia de restricción por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Estas células son capaces de matar células transformadas e infectadas por virus mediante un mecanismo de exocitosis de gránulos que contienen perforina, una molécula formadora de poros, y granzimas, una familia de proteasas de serina, que inician la apoptosis de la célula diana. Además de la vía de la perforina/granzimas, las células NK también expresan FasL (CD178) y TRAIL (CD253), que son ligandos de Fas (CD95) y TRAILR1-4 (CD261-CD264), miembros de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), y que pueden estar expresados en células diana. La interacción de los receptores de muerte con sus ligandos correspondientes también contribuye a la citotoxicidad mediada por las células NK al activar la cascada enzimática de caspasas causando la apoptosis de la célula diana. Aparte de su capacidad citotóxica directa, y en respuesta a la estimulación con factores solubles y a la activación a través de receptores de superficie, las células NK también secretan citoquinas como TNF α e interferón gamma (IFN- γ), y quimioquinas como el ligando 3 de quimioquinas con motivo CC (CCL3) y CCL4. Aparte de eliminar células tumorales e infectadas por virus, las células NK también establecen un diálogo con otras células inmunes, como por ejemplo las células dendríticas y los linfocitos T. Aunque las células NK son conocidas principalmente por su papel en la vigilancia contra tumores y durante infecciones virales, a través de su actividad citotóxica y secreción de componentes solubles, también se ha demostrado que tienen una gran relevancia en la generación de una respuesta T helper tipo 1 (Th1) más eficiente, en la modulación de la autorreactividad y durante el embarazo, entre otras funciones. Por tanto, en la actualidad se considera que las células NK juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis y en el control de la respuesta inmune innata y adaptativa. Así, por un lado, promueven la inflamación, mientras que por otro son capaces de limitar la respuesta inmune adaptativa que podría conducir a una inflamación excesiva e incluso a la autoinmunidad.

Las funciones efectoras de las células NK están reguladas por una serie de receptores expresados en la superficie celular. Algunos de estos receptores son bastante característicos de las células NK, aunque no exclusivamente. Un tipo de receptores son los inhibidores, que pueden dividirse en dos grupos principales. El primer grupo comprende los KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptor*) y CD85j en humanos y Ly49 en ratones, que transmiten señales negativas al unirse a las moléculas clásicas MHC clase I. El segundo grupo lo comprende el receptor heterodimérico tipo lectina CD94/NKG2A (NKG2A) y que reconoce la molécula MHC clase I no clásica HLA-E en humanos y Qa-1b en ratones. A través de los receptores inhibidores, las células NK son capaces de detectar la ausencia de lo propio (MHC clase I), específicamente eliminando células que expresan bajos niveles o no expresan MHC clase I. Esto se conoce como reconocimiento de pérdida de lo propio o "*missing self recognition*". Las células NK también pueden expresar otros receptores inhibidores que sirven como puntos de control para regular la activación celular (por ejemplo, LAIR-1, TIGIT, TIM-3, CD96, PD-1, CD300a, etc.).

Sin embargo, no todas las situaciones pueden explicarse con la hipótesis del *"missing self recognition"*. Más aun, en otras circunstancias, las células NK pueden eliminar células diana que expresan moléculas MHC clase I. Esto se debe a que también tienen la capacidad de detectar ligandos inducidos por estrés presentes en células transformadas, lo que se conoce como modelo de inducción de lo propio o *"induced self"*. El reconocimiento de esos ligandos está mediado por un amplio espectro de receptores activadores presentes en la superficie de las células NK. Los receptores de citotoxicidad natural (o NCR del inglés *"natural cytotoxicity receptors"*) pertenecen a la familia de receptores activadores. Estos NCR incluyen NKp46, NKp30 y NKp44. Se han detectado ligandos para esta familia de receptores no solo en muchas células tumorales, sino también en algunos tejidos sanos. Otro receptor activador bien estudiado y particularmente importante es el homodímero NKG2D, que se expresa en prácticamente todas las células NK. En humanos, se han descrito dos familias de ligandos de NKG2D (NKG2DL): ULBP (*"UL16-binding proteins"*) y MICA y MICB (*"MHC class I chain-related molecules A and B"*). En general, los NKG2DL no se detectan en tejidos sanos, sino que su expresión es inducida por estrés celular. Otros receptores activadores expresados por las células NK son el receptor heterodimérico CD94/

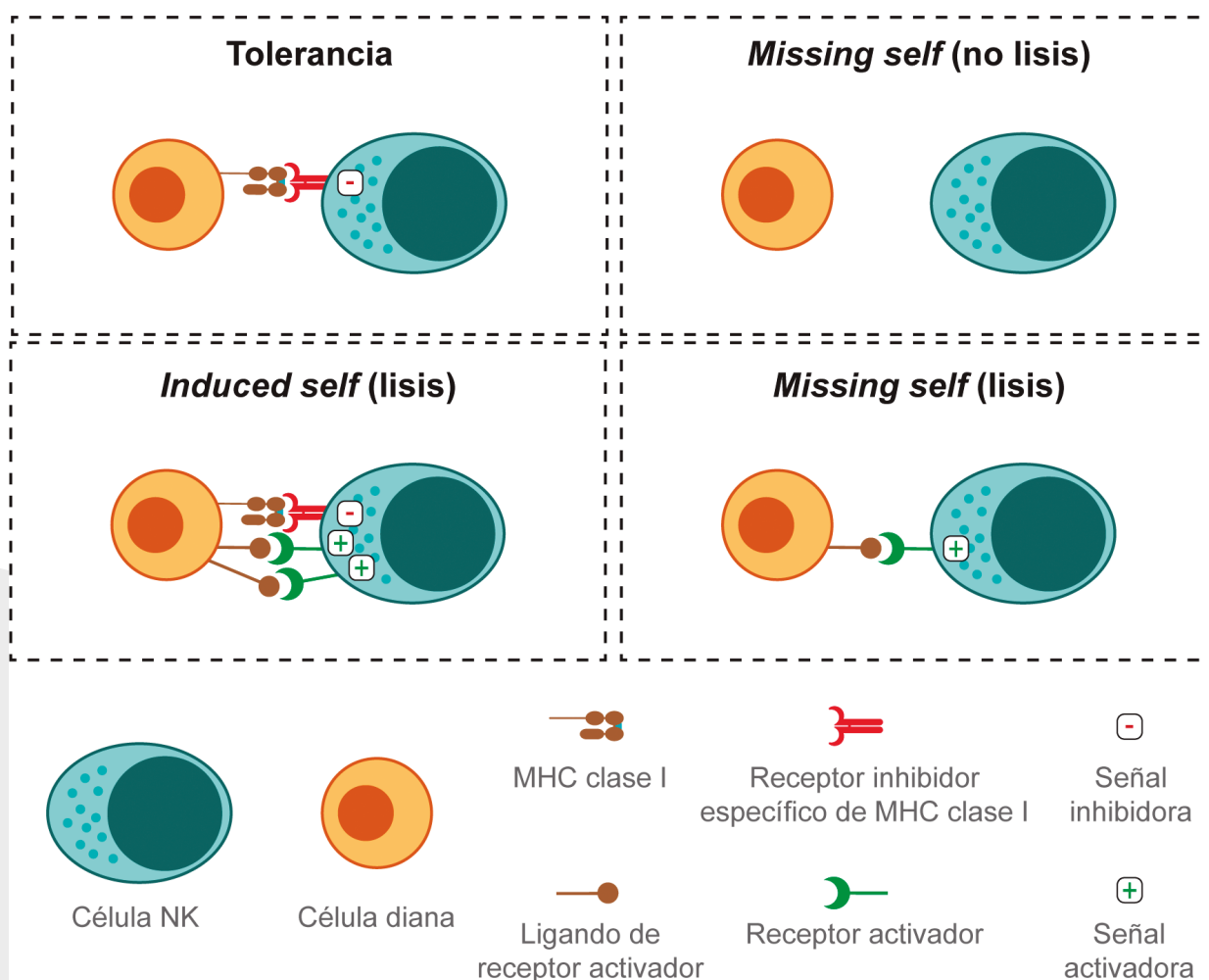


Figura 1. La activación de las células NK es el resultado de la integración de las señales activadoras e inhibitoras transmitidas por los receptores de superficie. Las células diana que expresan moléculas MHC clase I que interaccionan con receptores inhibidores expresados por células NK no serán lisadas (arriba izquierda). Las células diana que presentan una alta expresión de ligandos propios inducidos por estrés (*"induced self"*) u otros ligandos de receptores activadores serán eliminadas, ya que las señales de activación superan a las señales inhibitoras (abajo izquierda). Las células diana que no expresan moléculas MHC clase I (*"missing self"*) no serán eliminadas si no expresan ligandos de receptores activadores (arriba derecha), mientras que sí se eliminarán si expresan ligandos de receptores activadores (abajo derecha). (Figura de elaboración propia)

NKG2C (NKG2C), que interactúa con HLA-E, y DNAM-1, que compete con TIGIT y CD96 por unirse a sus ligandos PVR (CD155) y Nectin-2 (CD112). Además, la función de estos receptores activadores puede potenciarse mediante una segunda familia de correceptores, como por ejemplo 2B4 y NKp80. Las células NK también se activan a través del receptor de superficie CD16, o FcγRIIIa, que reconoce la porción Fc de IgG y, por tanto, son capaces de destruir células recubiertas de anticuerpos a través del mecanismo de ADCC (*"antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity"*).

En definitiva, el resultado de la integración de las señales activadoras e inhibitoras transmitidas por los receptores de superficie determina si las células NK se activarán o no y, en consecuencia, cuál será el resultado del encuentro con la célula diana. Las células sanas que expresan moléculas MHC de clase I y ninguno o pocos ligandos de receptores activadores no serán atacadas por células NK (tolerancia), mientras que las células transformadas que presentan una expresión reducida de MHC clase I o que no son reconocidas por receptores inhibidores (*"missing self"*), y/o exhiben un incremento en la expresión de ligandos de receptores activadores (*"induced self"*) serán eliminadas (Figura 1). Además de los receptores activadores e inhibidores, la activación de las células NK también está regulada por citoquinas. Particularmente, IL-15 es una citoquina crítica para la diferenciación y desarrollo de células NK. Además, la IL-2 y la IL-15 son necesarias para la supervivencia y proliferación de las células NK. Por otro lado, el efecto cooperativo de citoquinas, como por ejemplo IL-12 e IL-18, contribuye a una alta producción de IFNγ por parte de estas células.

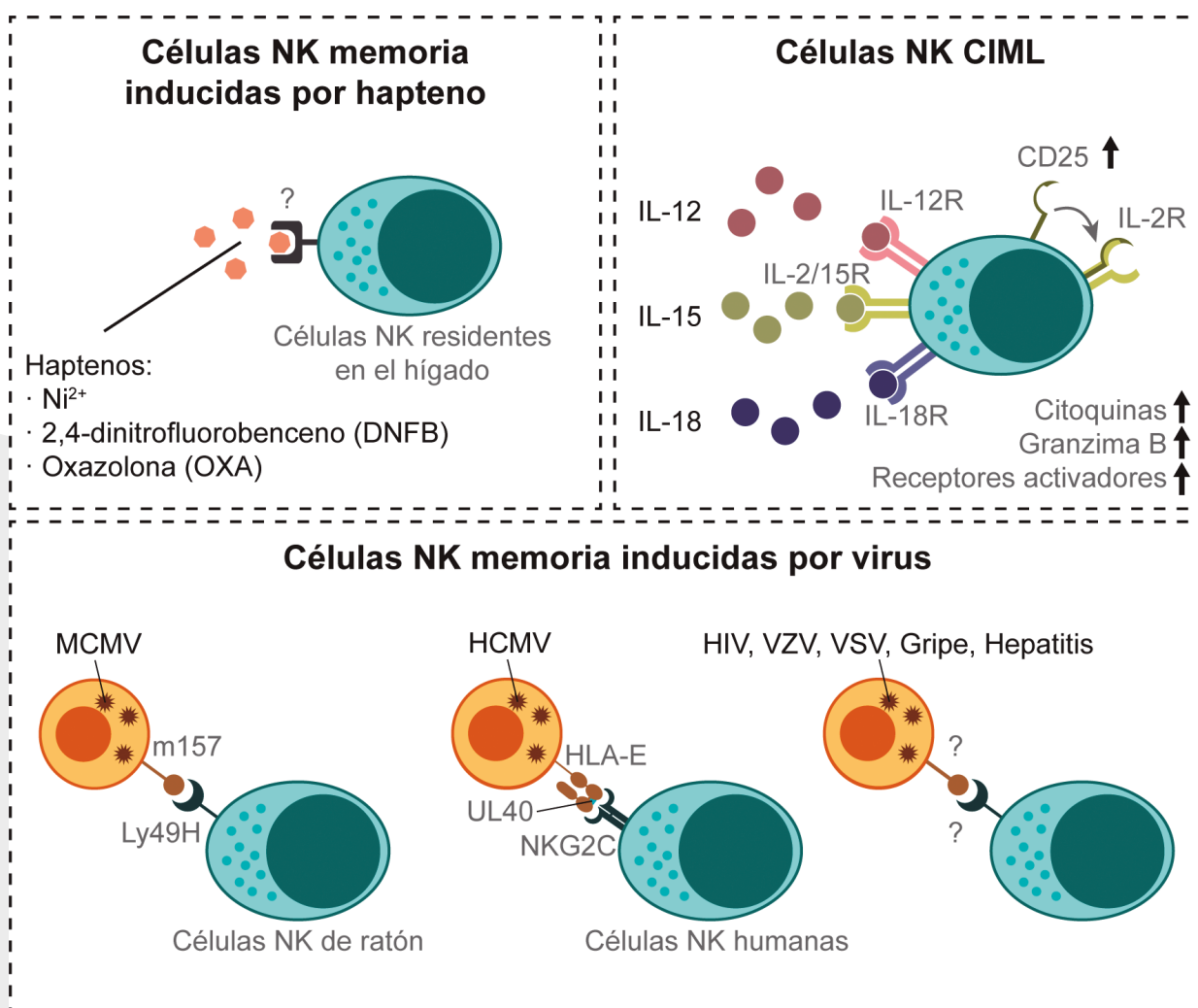


Figura 2. Tipos de células NK memoria. Se representan tres tipos de células NK con propiedades de memoria: NK CIML (con cualidades similares a la memoria inducida por citoquinas) o células NK entrenadas, células NK memoria inducidas por virus y células NK memoria inducidas por haptenos. (Figura de elaboración propia)

Las células NK se clasifican como miembros de la familia de las ILC (*"innate lymphoid cells"*). Estas células responden rápidamente a la infección y al daño celular, y al mismo tiempo también tienen una influencia muy importante en el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa a través de la secreción de citoquinas y su actividad citotóxica. Las ILC se clasifican en cinco subpoblaciones (células NK, ILC1, ILC2, ILC3 y LTi o células inductoras de tejido linfóide) que se consideran la contrapartida de las células T efectoras. Las células NK e ILC1 tienen funciones efectoras y fenotipo similares. Ambos tipos de células secretan cantidades importantes de IFN- γ , aunque las células NK tienden a tener niveles más altos de perforina y granzimas que las ILC1, lo que les confiere una mayor capacidad citotóxica. Otra diferencia importante entre las células NK e ILC1 es que tienen un patrón de expresión diferente de factores de transcripción. Las células NK requieren para su desarrollo y diferenciación los factores de transcripción Eomes y T-bet, mientras que las ILC1 sólo expresan y requieren T-bet. Aun así, se ha descrito que existe un grado significativo de plasticidad, en el que, por ejemplo, las células NK en determinadas circunstancias y ambientes adquieren un fenotipo y propiedades similares a las de las ILC1.

Aunque las células NK están clasificadas como ILCs, durante los últimos quince años se ha demostrado la existencia de subpoblaciones de células NK que tienen propiedades de memoria, es decir, que recuerdan un encuentro previo con el antígeno. Por tanto, esto indica que estas células tienen un papel en la inmunidad adaptativa, en las respuestas a largo plazo en infecciones, así como en la contribución a la inmunoterapia del cáncer y posiblemente también a la eficacia de las vacunas. Podríamos clasificar la memoria de las células NK en tres tipos: células NK memoria inducidas por haptenos, células NK memoria inducidas por virus, también llamadas células NK adaptativas, y células NK CIML (de *"cytokine-induced memory-like"*) (Figura 2). Los dos primeros tipos de memoria son específicos de antígeno, mientras que las células NK CIML no son específicas de antígeno y tienen una respuesta de recuerdo (*"recall"*) plástica y flexible.

Al contrario de la memoria inducida por haptenos y virus, las células NK CIML se asemejan más al concepto de inmunidad entrenada que presentan las células mieloides tras la activación por ejemplo con β -glucano, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) o lipopolisacárido (LPS). Esta estimulación resulta en una respuesta más intensa a estímulos posteriores, que pueden ser o no idénticos al estímulo primario. La inmunidad entrenada induce una regulación funcional a largo plazo de las células inmunitarias innatas caracterizada por una reprogramación epigenética y metabólica. Las células NK CIML fueron descritas por primera vez por Megan Cooper y Wayne Yokoyama. Descubrieron que tras la preactivación con IL-12+IL-15+IL-18 (IL-12/15/18) durante unas 16-20 horas, las células NK de ratón persistían por mucho tiempo tras la transferencia adoptiva. Aunque las células NK preactivadas proliferaron, volvieron a un estado de reposo después de una semana de la transferencia y fenotípicamente eran similares a las células NK no preactivadas y no producían constitutivamente IFN- γ . Sin embargo, cuando las células NK CIML se reestimularon produjeron significativamente más IFN- γ que las no preactivadas con citoquinas. Esta capacidad mejorada para secretar IFN- γ era intrínseca e independiente de la capacidad proliferativa. De forma similar a las células NK murinas, también se han descrito células NK CIML humanas. La preactivación de células NK humanas con IL-12/15/18 seguida de un período de reposo, da lugar a un aumento en la secreción de citoquinas y quimioquinas, desgranulación y citotoxicidad tras la reestimulación con células tumorales y/o citoquinas. También, en modelos de ratón se ha demostrado que tras la endotoxemia inducida por LPS, las células NK adquieren características similares a la memoria (células NK entrenadas) como una mayor producción de IFN- γ tras una estimulación secundaria. Estas células NK entrenadas persisten durante al menos 9 semanas y contribuyen a la protección frente a la infección por *E. coli*.

La adquisición de un fenotipo entrenado permite que las células NK CIML reaccionen más rápido y con más fuerza cuando se enfrentan a estímulos posteriores. Las bases moleculares de esta respuesta característica no se conocen muy bien, pero cada vez está más claro que ocurre una reprogramación transcripcional, epigenética y metabólica en las células NK CIML. Es sabido que la señalización correcta a través del receptor de IL-12 y STAT4 es necesaria para la generación de células NK CIML. Estudios multiómicos recientes han demostrado que la activación aguda de las células NK con citoquinas, tanto *in vitro* como *in vivo*, conduce a profundas alteraciones a nivel transcriptómico y epigenético. Algunos ejemplos incluyen una remodelación extensa de potenciadores (*"enhancers"*), aparición de nuevos



potenciadores y unión de factores de transcripción, como el T-bet, a secuencias de ADN no canónicas. Estudios futuros determinarán cuáles de los cambios epigenéticos y transcriptómicos globales persistirán tras la retirada de las citoquinas y si aparecerán algunos nuevos una vez las células NK CIML estén en reposo. No obstante, ya es sabido que la capacidad de producir más IFN- γ por parte las células NK CIML durante la reestimulación coincide con la desmetilación de la secuencia no codificante conservada 1 (CNS1) en el locus del *Ifng*, permitiendo la accesibilidad de factores de transcripción. Por tanto, las células NK CIML recuerdan la exposición previa a citoquinas por la impronta epigenética que adquieren. De manera similar, la metilación de histonas en un potenciador del *Ifng* es necesaria para que las células NK entrenadas generadas en respuesta a la endotoxemia inducida por LPS produzcan más IFN- γ .

La estimulación con citoquinas induce cambios en los perfiles metabólicos de las células NK. Por ejemplo, la diana mecanicista de rapamicina (o mTOR) juega un papel clave en el control de la reprogramación metabólica, la diferenciación y las funciones efectoras de las células NK activadas con IL-15. También se sabe que las células NK en reposo utilizan principalmente fosforilación oxidativa (OXPHOS) y, que después de la estimulación con citoquinas tienden a regular al alza tanto la glucólisis como el OXPHOS. No obstante, es importante tener en cuenta que la reprogramación metabólica en respuesta a la estimulación con citoquinas no se limita sólo a cambios en el uso preferencial de la glucólisis u OXPHOS, sino que también puede implicar la reconfiguración de otras vías metabólicas y la utilización de otros combustibles además de la glucosa. Además del incremento en la actividad metabólica que sigue a la estimulación con citoquinas, las células NK también aumentan la expresión de transportadores de nutrientes, como GLUT1, CD71 y CD98. Sin embargo, se sabe relativamente poco sobre el cambio metabólico que experimentan las células NK CIML cuando entran en reposo. La preactivación con IL-12/15/18 induce un aumento significativo en la expresión de los transportadores de nutrientes, así como un aumento en la captación de glucosa. Además, la actividad glucolítica, OXPHOS y la actividad mitocondrial también aumentan. *In vitro*, tras un período de reposo, las células NK CIML humanas se caracterizan por un cambio metabólico duradero caracterizado por el aumento de la expresión de CD98 y GLUT1 y un perfil metabólico dominado por la glucólisis, con un retorno de la actividad de OXPHOS a niveles basales y un aumento en la masa mitocondrial. Interesantemente, el inhibidor de la glucólisis 2-deoxy-D-glucosa (2-DG) afecta de manera diferente a las distintas funciones efectoras de las células NK y su actividad inhibidora es dependiente del estímulo.

Dadas las propiedades que tienen las células NK CIML, éstas se están convirtiendo en una herramienta importante en el tratamiento de tumores. En ratones, se ha demostrado que una sola inyección de células NK preactivadas con IL-12/15/18 combinada con radioterapia, redujo sustancialmente el crecimiento de tumores establecidos, incluidos tumores sólidos. Las células NK preactivadas expresan altos niveles de CD25, la cadena alfa del receptor de la IL-2, y proliferan *in vivo* en respuesta a la IL-2 producida por las células T CD4⁺ persistiendo durante mucho tiempo. Además, varios estudios preclínicos han demostrado que las células NK CIML humanas presentan respuestas aumentadas frente a dianas tumorales tanto *in vitro* como *in vivo*. Más aun, células NK CIML que expresan un receptor quimérico de antígeno (CAR) presentan respuestas más potentes que las células NK convencionales que expresan el mismo CAR.

En la clínica, la transferencia adoptiva de células NK CIML está dando resultados positivos en el tratamiento de neoplasias hematológicas, principalmente para pacientes con leucemia mieloide aguda recidivante y/o refractaria. En un ensayo clínico, a los pacientes linfodeplecionados se les infundió una sola dosis de células NK CIML obtenidas de un donante haploidentico emparentado. Después de la transferencia, se administraron dosis bajas de IL-2 para aumentar la supervivencia, expansión y funcionalidad de las células transferidas. Los resultados fueron muy alentadores, con aproximadamente el 50% de los pacientes logrando una remisión completa. Es importante destacar que la infusión de células NK CIML presenta un perfil de seguridad muy bueno, y ningún paciente desarrolló enfermedad injerto contra huésped ni síndrome de liberación de citoquinas. No obstante, las células NK CIML haploidenticas infundidas eventualmente serán eliminadas cuando el sistema inmunitario del paciente se recupere. Por tanto, se están probando otros enfoques, como, por ejemplo, la transferencia adoptiva de células NK CIML a pacientes que previamente han recibido un trasplante



haploidéntico de precursores hematopoyéticos, de tal manera que las células NK CIML se generan a partir de una segunda leucoaféresis del mismo donante después del trasplante. Los datos preliminares han mostrado resultados muy prometedores. Algunos de los ensayos clínicos con células NK CIML incluyen NCT01898793, NCT02782546, NCT03068819, NCT04024761, NCT04290546, NCT04354025 y NCT04634435 (en *clinicaltrials.gov*).

Las células NK memoria inducidas por haptenos y por virus son específicas de antígeno. Debido a que estas respuestas adaptativas de las células NK se parecen más a las respuestas de las células T que a la inmunidad entrenada que presentan las células mieloides, se ha planteado la hipótesis de que esta respuesta propia de las células NK podría representar un nexo evolutivo entre la respuesta de memoria de las células T y la inmunidad entrenada de las células mieloides. En el año 2006, en un artículo publicado en *Nature Immunology* se describió por primera vez la habilidad de las células NK de adquirir memoria específica de antígeno en el contexto de modelos de hipersensibilidad por contacto o CHS (del inglés "*contact hypersensitivity*") a los haptenos químicos. Este descubrimiento lo realizó el grupo de Ulrich von Andrian. En un reciente artículo de recomendada lectura, se relata cómo un resultado inesperado puso en tela de juicio un concepto bien establecido en inmunología: el mecanismo de la memoria inmunitaria (<https://doi.org/10.1038/s41590-021-00890-9>). Para confirmar que la respuesta inflamatoria en el modelo de CHS en vejiga en el que trabajaban dependía de las células T, de la misma manera que se pensaba que la dermatitis de contacto estaba mediada por células T, un becario postdoctoral realizó lo que se esperaba que fuera un simple experimento control: sensibilizó la piel de ratones deficientes en el gen activador de recombinación 2 o *Rag-2* (del inglés "*recombination-activating gene*") con el hapteno y, días después, se reinmunizó la vejiga con instilación del hapteno. Los ratones deficientes en *Rag-2* no tienen linfocitos T ni B, pero sí tienen células NK. Inesperadamente, las respuestas inflamatorias en las vejigas de los ratones sensibilizados tanto salvajes como deficientes en *Rag-2* fueron equivalentes en magnitud y dependían estrictamente de la sensibilización previa. Cuando el becario postdoctoral le enseñó los resultados a Ulrich, la reacción inicial fue de incredulidad. Una reacción idéntica a la de los revisores del manuscrito cuando se envió a publicar. Los siguientes experimentos que realizaron demostraron que estas respuestas de memoria por parte de las células NK discriminaban entre diferentes haptenos y persistían durante semanas. Interessantemente, observaron que estas células NK memoria residen en el hígado y dependen de la expresión del receptor de quimioquinas CXCR6, que es fundamental para su persistencia en el hígado. De manera similar a las células NK memoria inducidas por hapteno que se observaron en ratones, recientemente también se ha demostrado que en pacientes sensibilizados al níquel es posible reclutar células NK CD49a+CD16- específicas a la piel cuando al paciente se le aplica un parche con dicho metal. Estas células NK memoria probablemente viajan desde el hígado, lo cual sugiere la posibilidad de un eje hígado-piel en la fisiopatología de las células NK memoria inducidas por hapteno. Sin embargo, y a pesar de numerosos datos, todavía se desconocen los mecanismos moleculares que expliquen la habilidad de las células NK para discriminar entre distintos haptenos en ausencia de genes *rag*.

En humanos, los trabajos pioneros del grupo de Miguel López-Botet, en la Universitat Pompeu Fabra, demostraron que los individuos sanos seropositivos para citomegalovirus humano (HCMV) tenían unos porcentajes más altos de células NK NKG2C+. Además, se vio como estas células se expandían *in vitro* cuando se cultivaban con fibroblastos infectados por HCMV y después de una infección aguda por HCMV *in vivo*. La expansión de estas células NK memoria NKG2C+ requiere, entre otros, IL-12 y, además, algunos autores han propuesto que la presentación de un péptido derivado de la proteína UL40 del HCMV por la molécula HLA-E también es necesaria. Además de NKG2C, las células NK adaptativas humanas también suelen expresar el marcador de diferenciación tardía CD57. A nivel funcional, tienen una mayor expresión de granzima B y Bcl-2, y son capaces de mediar respuestas ADCC más fuertes y secretar más citoquinas frente a células infectadas por HCMV. Interessantemente, tienen una expresión muy baja o nula de moléculas de señalización celular (FcεRy, Syk, EAT-2) y factores de transcripción (PLZF, Helios). No obstante, las células NK adaptativas humanas son heterogéneas y se pueden distinguir varias subpoblaciones en función de la expresión de diferentes marcadores. Por ejemplo, aunque hay una correlación positiva entre el porcentaje de células NK FcεRly- y NKG2C+, estas subpoblaciones no se solapan del todo. Además, las diferentes subpoblaciones tienen diferentes



propiedades. Expansiones de células NK NKG2C+ también se han descrito en el contexto de otras infecciones por virus como VIH, hantavirus, virus chikungunya y SARS-CoV-2. Sin embargo, esta expansión ocurre casi exclusivamente en individuos que además son seropositivos para HCMV.

Por otro lado, se ha descrito que las células NK humanas presentan respuestas de memoria específicas de antígeno *in vitro* cuando se aíslan de hígados de ratones humanizados previamente inmunizados con la proteína de la envoltura del VIH. Además, también se ha descrito que en individuos previamente infectados por el virus de la varicela-zóster (VZV), se reclutan un gran número de células NK citotóxicas en el lugar de la piel donde se les realiza una inyección intradérmica con antígenos de VZV. Estas células NK memoria tienen un fenotipo de células NK hepáticas. Además, es muy relevante que las respuestas ocurren incluso décadas después del contacto inicial con el VZV, indicando que las células NK memoria son de larga vida. Otros estudios han descrito que una subpoblación de células NK hepáticas humanas con el fenotipo CD49a+CD16- presentan una capacidad citotóxica específica de antígeno frente a células B y células dendríticas pulsadas con proteínas de la hepatitis A o de la hepatitis B. Aunque en estos estudios no se describen los mecanismos por los que las células NK humanas reconocen la proteína de la envoltura del VIH, proteínas del virus de la hepatitis A y hepatitis B y como las células NK específicas de VZV se reclutan en los lugares de la inyección intradérmica, es muy probable que sean diferentes de las células NK que expresan NKG2C y que se expanden tras la infección y/o reactivación del HCMV, lo cual pone de manifiesto la diversidad de las células NK memoria humanas.

Las células NK adaptativas que se expanden en respuesta al HCMV presentan una remodelación epigenética en genes involucrados en las funciones efectoras de estas células y en la señalización intracelular. Un ejemplo lo constituye la remodelación del CNS1 en el locus del *Ifng*, similar a lo que se observa en las células T CD8+ memoria. La accesibilidad al CNS1 es necesaria para producir mayores cantidades de IFN- γ en respuesta a la activación celular. También se ha visto que la ausencia o baja expresión en las células NK adaptativas de proteínas como Syk, Fc ϵ R1 y EAT-2 está asociada con la hipermetilación de regiones específicas en las secuencias de ADN de los promotores de *SYK*, *FCER1G* y *SH2D1B*, respectivamente. Respecto al metabolismo, las células NK NKG2C+ tienen un mayor metabolismo glucolítico y oxidativo. Estas células NK adaptativas tienen un aumento dramático en la capacidad respiratoria de reserva mitocondrial y un enriquecimiento en la expresión de genes involucrados en OXPHOS y en el metabolismo de los ácidos grasos. Además, también muestran polarización mitocondrial que se asocia con funciones efectoras y de supervivencia aumentadas. Con respecto a las células CD49a+CD16- memoria hepáticas, se ha visto que el perfil transcriptómico y epigenómico revela una mayor capacidad de respuesta a la estimulación con IL-2/15 y la existencia de una mayor accesibilidad en genes relacionados con las funciones efectoras.

El modelo más conocido y mejor estudiado de células NK memoria es el de la infección por citomegalovirus de ratón (MCMV). Este modelo se describió por primera vez en 2009 por Joseph Sun y Lewis Lanier. Las células NK que expresan Ly49H poseen especificidad de antígeno para la glicoproteína m157 del MCMV, y tras la infección se produce una expansión clonal, seguida de las fases de contracción y memoria. Después de la reinfección, las células NK memoria Ly49H+ experimentan una expansión secundaria y liberan más citoquinas y degranulan más rápidamente, lo que da como resultado una respuesta protectora frente a dosis letales de MCMV. La generación de células NK efectoras y adaptativas robustas requiere señales de citoquinas proinflamatorias como la IL-12 y la IL-18. También se ha demostrado la generación de células NK memoria de ratón residentes en el hígado tras la inmunización con antígenos de VIH, virus de la gripe y virus de la estomatitis vesicular. La transferencia adoptiva de células NK memoria específicas de virus a ratones no inmunizados previamente mejoró la supervivencia de los mismos tras la infección letal con el virus sensibilizador, pero no después de la infección letal con un virus diferente.

Durante la infección por MCMV, se ha visto que las mitocondrias de las células NK presentan cambios dinámicos desde la fase de expansión clonal a la fase de memoria. En la fase de expansión, las células NK acumulan mitocondrias disfuncionales caracterizadas por despolarización mitocondrial y acumulación de especies reactivas de oxígeno o ROS (del inglés "*reactive oxygen species*"). En cambio, durante la fase de contracción a la memoria, se induce mitofagia y se promueve la supervivencia mediante la eliminación de ROS. Curiosamente, la inhibición farmacológica de mTOR con rapamicina o la activación



de la proteína quinasa activada por AMP con metformina aumenta la actividad autofágica y aumenta el número de células NK de memoria a través de un mecanismo dependiente de Atg3. Por otro lado, es sabido que numerosos factores de transcripción regulan las fases de expansión, contracción y formación de memoria de las células NK específicas de MCMV. Algunos ejemplos incluyen STAT4, que está en la cascada de señalización del receptor de IL-12 (IL-12R), Zbtb32, IRF8 y T-bet. Así, las células NK de ratón que carecen de IL-12R o STAT4 tienen un defecto profundo en la expansión de las células efectoras y en la generación de memoria. Se requieren Zbtb32 e IRF8 para la expansión de las células efectoras, y T-bet se requiere tanto para la expansión como durante la fase de contracción para la generación y persistencia de las células memoria. También está documentado que existe una amplia remodelación epigenética durante las fases efectoras y de memoria. Se han observado distintos patrones de accesibilidad a la cromatina en las regiones intergénicas, intrónicas y promotoras en las células NK en las fases efectoras y de memoria. Muchos de los cambios en la accesibilidad de la cromatina dependen de los factores de transcripción STAT en las cascadas de señalización de IL-12 (STAT4) e IFN de tipo I (STAT1). Además, la accesibilidad a la cromatina disminuye en las zonas de genes que regulan negativamente las funciones efectoras de las células NK, como son el caso de *TGFB1*, *PDCD1*, *SOC3* y *CISH*. Estos loci normalmente permanecen poco accesibles en las células NK memoria, lo cual ayuda a explicar porqué estas células son menos sensibles a señales inhibitorias, que de otro modo limitarían las respuestas características de células memoria.

Hoy en día, la existencia de células NK memoria es aceptada, aunque los mecanismos que confieren especificidad de antígeno en la mayoría de los casos no se conocen. Una excepción es la generación de células NK memoria de ratón específicas de MCMV. La inmunidad adaptativa mediada por células NK no es un fenómeno homogéneo, sino que existen diferencias notables entre los distintos tipos de células NK memoria. Por ejemplo, mientras que las células NK memoria inducidas por haptenos parecen estar restringidas al hígado, éste no es el caso de las células NK memoria de MCMV. El significado fisiopatológico de la memoria NK en mamíferos, y especialmente en humanos, aún no se conoce en la gran mayoría de los casos. Por tanto, es necesario realizar más estudios con las herramientas adecuadas que ayuden a descifrar los mecanismos que usan las células NK para reconocer, recordar y responder a antígenos específicos.

NOTAS Y REFERENCIAS

- 1 Cooper MA, Elliott JM, Keyel PA, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813192106>
- 2 Gumá M, Angulo A, Vilches C, et al. *Blood*. 2004. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-2058>
- 3 Gumá M, Budt M, Sáez A, et al. Expansion of CD94/NKG2C+ NK cells in response to human cytomegalovirus-infected fibroblasts. *Blood*. 2006. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3682>
- 4 Nikzad R, Angelo LS, Aviles-Padilla K, et al. Human natural killer cells mediate adaptive immunity to viral antigens. *Sci Immunol*. 2019. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat8116>
- 5 O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DL, et al. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat Immunol*. 2006. <https://doi.org/10.1038/ni1332>
- 6 Paust S, Gill HS, Wang BZ, et al. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses. *Nat Immunol*. 2010. <https://doi.org/10.1038/ni.1953>
- 7 Romee R, Schneider SE, Leong JW, et al. Cytokine activation induces human memory-like NK cells. *Blood*. 2012. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-419283>
- 8 Romee R, Rosario M, Berrien-Elliott MM, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia. *Sci Transl Med*. 2016. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2341>
- 9 Stary V, Pandey RV, Strobl J, et al. A discrete subset of epigenetically primed human NK cells mediates antigen-specific immune responses. *Sci Immunol*. 2020. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aba6232>
- 10 Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature*. 2009. <https://doi.org/10.1038/nature07665>
- 11 von Andrian UH. NK cell memory: discovery of a mystery. *Nat Immunol*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00890-9>



Las nuevas variantes del SARS-CoV-2 que nadie busca y que están haciendo al virus más resistente a la respuesta inmunitaria



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,
Universitat Politècnica de València

Introducción

Desde la aparición del SARS-CoV-2 y su rápida propagación por todo el mundo, han surgido nuevas variantes con interés médico, inmunológico y epidemiológico pues estas podrían ser más patógenas, evadir con más éxito la respuesta inmunitaria o hacer que las vacunas fueran menos efectivas. Habida cuenta que la proteína Spike (S) del coronavirus es crucial para la infección efectiva de una célula y, por consiguiente, la que media muchos de estos efectos negativos en la salud, todos los esfuerzos tanto en la profilaxis (vacuna) como en el diagnóstico y búsqueda de nuevas variantes preocupantes se centran en S. De hecho, estas nuevas variantes las empezamos a detectar pues algunas de las PCR fallaban en dar positivos en algunos de los fragmentos del gen S que se buscaban y porque las técnicas de secuenciación masiva están al alcance de muchos laboratorios de diagnóstico e investigación.

Pero hemos de tener presente, que el genoma del virus tiene 30.000 nucleótidos que codifican para 10.000 aminoácidos y que todos estos pueden mutar, no solamente los 1.273 aminoácidos de la proteína S. Además de las 4 proteínas estructurales, S, E (Envelope), N (Nucleocapside) y M (Membrane), el virus posee otras 16 proteínas no estructurales y 9 proteínas accesorias. Una vez dentro de la células, estas otras proteínas virales empiezan a jugar su papel vital para evitar la defensa intrínseca antiviral y que no se desencadene la respuesta inmune innata o para obligar a la maquinaria biosintética celular a enfocarse en la multiplicación y ensamblaje del virus. Y como hemos dicho esas proteínas también pueden mutar para ganar función y proporcionarle ventajas al virus, ya no solo en penetrar, sino en ser más infectivo.

Entre todo este conjunto de nuevas variantes posibles en este inmunoensayo nos vamos a centrar en las que juegan un papel en la batalla evolutiva para poder generar las variantes que escapen de los mecanismos dispuestos por la inmunidad innata. En particular pondremos el foco a las mutaciones que intentan bloquear los sensores intracelulares que advierten a la célula que un virus ha logrado penetrar

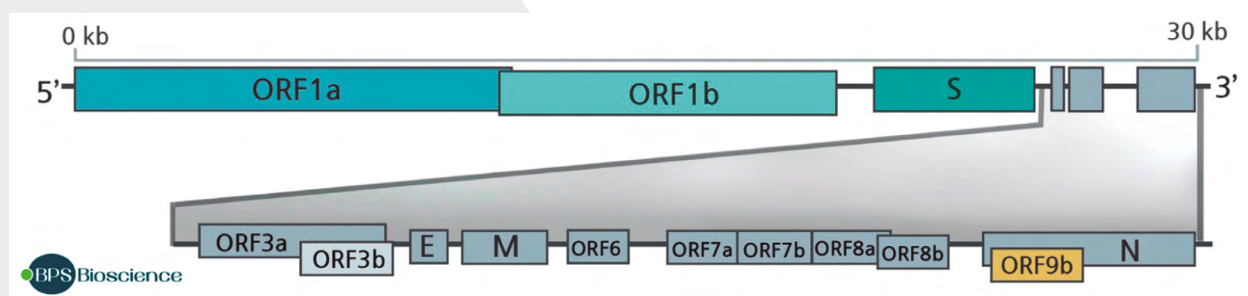


Figura 1. Estructura genética del SARS-CoV-2, resaltando la ORF9b. (Figura de la web de BPS Bioscience)



al citoplasma, los sensores que perciben ácidos nucleicos virales (RNA o DNA) intracelularmente. Este rol lo realizan muy rápidamente, en cuestión de minutos, provocando la producción y liberación de interferones de tipo I que de forma autocrina y paracrina alertan a todo el microambiente de la presencia de virus en ese tejido. Esta alerta hace que la célula entre en estado de actividad intrínseca antiviral y sintetice nuevas medidas para intentar degradar la información genética de virus y que esta se exprese o se puedan construir nuevos viriones. Pero el virus a lo largo de su evolución ha conseguido incluir en su genoma la codificación para proteínas que van a contrarrestar muy efectivamente esa defensa intrínseca antiviral. Todos los virus que parasitan a humanos tienen que intentar bloquear con contramedidas de más o menos intensidad esta respuesta antiviral. Y todos los humanos hemos de tener suficientes medidas antivirales para al final salir ganando la batalla. Es un fino equilibrio entre anfitrión y huésped tras muchos años de evolución.

Las características clínicas de la covid-19 y la respuesta inmune al SARS-CoV-2 son bastante diferentes del resto de virus respiratorios. Ello podría justificar que ~20% de los infectados tengan distrés respiratorio agudo. Una de estas es la habilidad del virus para bloquear la respuesta inmunitaria innata, que sería la primera línea de defensa para eliminar eficientemente la carga viral del infectado. Aunque se ha descrito una hiper-producción de citocinas de tipo pro-inflamatorio, el nivel de interferones de tipo I y III (IFN- β and IFN- γ), en plasma es más bajo de lo normal. Esta defensa basada en interferones es básica y de hecho los estudios genéticos a la búsqueda de susceptibilidades en la población a padecer la enfermedad más severa ha revelado que defectos en estos se asocian a una mayor morbilidad.

La participación de la mitocondria en la defensa intrínseca antiviral

Tras la entrada en la célula al interactuar la proteína S con el ectoenzima convertidor de angiotensina (ACE2) gracias al primado por la proteína de la célula anfitriona con actividad furina TMPRSS2, empieza rápidamente la detección del ssRNA(+) del coronavirus. Para ello la célula dispone de los receptores citosólicos RIG-I-like receptors (RLRs) RIG-I y MDA5 y los Toll-like receptors de las membranas endosomales (TLR3, TLR7, y TLR8) que perciben además los intermediarios de replicación en forma de dsRNA virales. La interacción de estos receptores de patrones moleculares virales gracias a los intermediarios de transducción MAVS, MyD88, y TRIF inicia dos cascadas de señalización independientes que llevan al aparición de dos factores de transcripción. Para ello es necesario que se activen varias quinasas de I κ B (IKKs), llamadas quinasas 1 de unión a TANK (TBK1)/inhibidor de la quinasas I κ B ϵ (IKK ϵ) e IKK $\alpha/\beta/\gamma$ (IKK γ se conoce también como NEMO). Por un lado IKK $\alpha/\beta/\gamma$ fosforilan al inhibidor de NF- κ B (I κ B), liberándose entonces de NF- κ B y activando la expresión de citocinas pro-inflamatorias. Por otro lado, TBK1 fosforila a IRF3 convirtiéndolo entonces en el factor de transcripción que se transloca al núcleo e inicia la expresión de genes asociados a los interferones de tipos I y III.

En paralelo, TLR3 es activado por dsRNA que induce la señalización de IRF3 y NF- κ B a través de cascadas de señalización de interferón- β (TRIF)-TBK1/IKK ϵ que contiene el dominio TIR y que induce el adaptador,

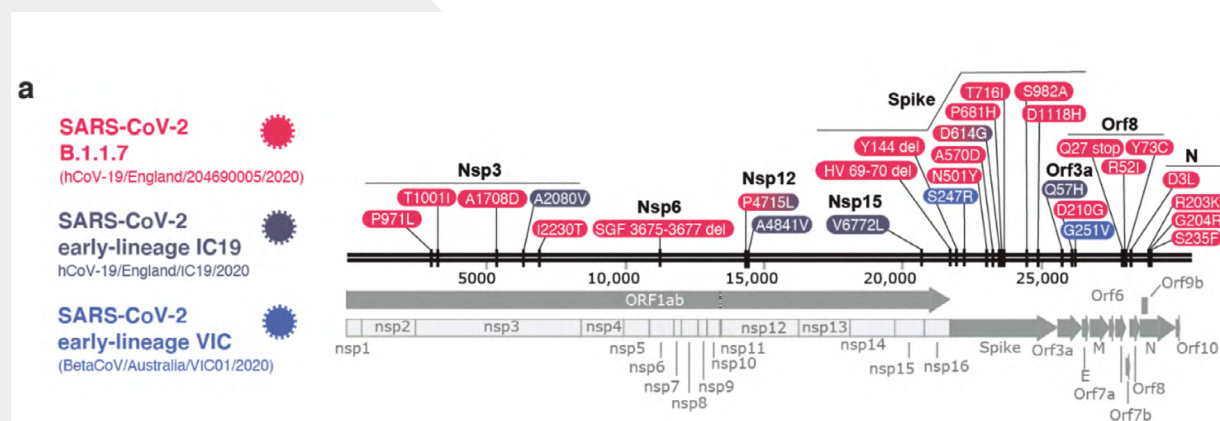


Figura 2. Localización de mutaciones en la variante alpha de SARS-CoV-2. (<https://doi.org/10.1101/2021.06.06.446826>)

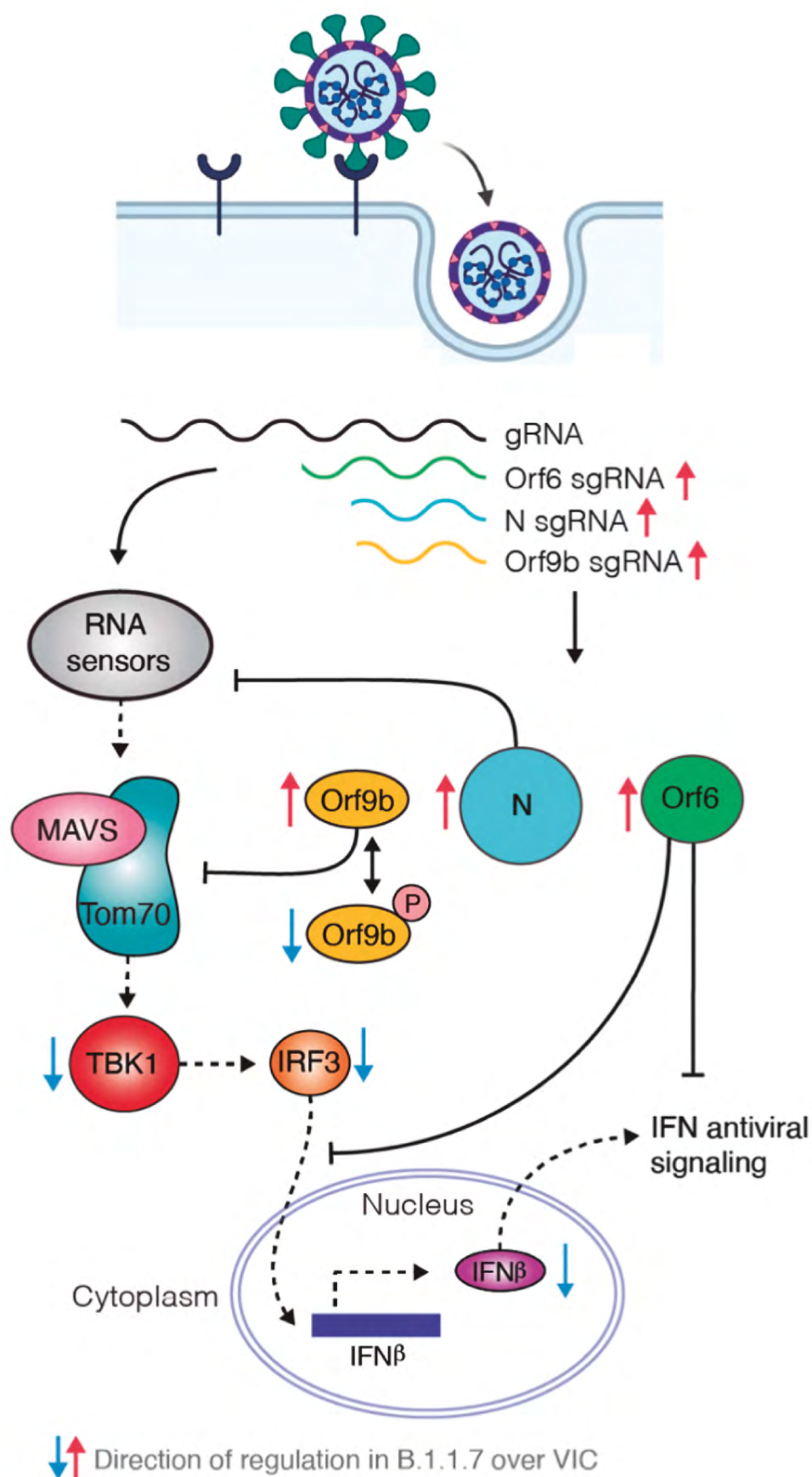


Figura 3. ORF9b antagoniza la señal de reconocimiento de patrones moleculares de MAVS. (<https://doi.org/10.1101/2021.06.06.446826>)

lo que da como resultado la producción de IFN de tipo I y III y otras citocinas pro-inflamatorias. Aún no se ha dilucidado la implicación de la vía de detección del ADN citosólico del estimulador cGAS de la señalización de genes de IFN (STING) en el reconocimiento de coronavirus. STING es activado por el segundo mensajero 2'-3'cGAMP producido por cGAS al ser activado por ADN. Posteriormente, STING recluta TBK1 y con ello sigue toda la vía que hemos visto anteriormente.

Luego, las vías de señalización RIG-I/MDA-5-MAVS, TLR3-TRIF y cGAS-STING convergen en TBK1/IKK ϵ , que cataliza la fosforilación de IRF3 y la posterior transcripción de los IFN de tipo I y III. Los IFN secretados de tipo I y III se unen a sus receptores y luego activan los transductores de señal quinasa de Janus (JK) y los activadores de la señalización de transcripción (STAT) para impulsar la expresión de genes estimulados por IFN (ISG), que pueden iniciar estados antivirales al suprimir la replicación y propagación viral, activar las células inmunitarias y provocar la muerte de las células infectadas.

TOM70 y el transporte de proteínas a la mitocondria

La célula eucariota emergió después de una integración entre una arquea y su simbiote bacteriano. La célula huésped y el simbiote, que se convirtió en mitocondria, han co-evolucionado durante tanto tiempo que son completamente dependientes el uno del otro. Por un lado, las células modernas dependen de las mitocondrias para la producción eficiente de ATP y cofactores vitales, como los grupos de hierro-azufre y el hemo. Por otro lado, las mitocondrias han renunciado a su autonomía para la producción de lípidos y proteínas y ello recae en sus células hospedadoras. Ello crea una interdependencia constante entre las mitocondrias, el citosol y todos los demás orgánulos a través del flujo de metabolitos, la participación en vías de señalización comunes y el transporte de proteínas recién sintetizadas destinadas a las mitocondrias, en forma de proteínas precursoras. En el desarrollo de la relación endosimbiótica, la bacteria retuvo su cromosoma en forma de anillo pero perdió la mayoría de sus genes. En todos los eucariotas, aproximadamente el 99% de las proteínas mitocondriales están codificadas por el ADN nuclear y sintetizadas por los ribosomas citosólicos. El proteoma mitocondrial humano comprende aproximadamente 1500 proteínas diferentes.

Importar esas proteínas en varias ubicaciones mitocondriales es una de las tareas más desafiantes de la biología celular. El primer paso de la focalización implica el reconocimiento y movimiento direccional de la proteína (o su ARNm codificante) desde el citosol a la superficie del orgánulo correcto. A continuación, la proteína se puede entregar a la maquinaria responsable de su integración en las membranas o su paso a los compartimentos acuosos del orgánulo mediante translocación a través de canales o poros de proteínas. Todo el proceso de focalización y traslado a las mitocondrias constituye la importación de proteínas mitocondriales. Las proteínas que deben importarse a diferentes compartimentos contienen señales de orientación específicas que son reconocidas tanto por las maquinarias de orientación como por las de translocación.

La translocación de proteínas a las mitocondrias está bien estudiada y está claro que existen muchas vías diferentes para ayudar a la correcta translocación e integración de proteínas a sus subcompartimentos mitocondriales. Todos ellos comienzan en la translocasa del complejo de la membrana externa (TOM). El complejo TOM consta de la proteína de barril β Tom40 que forma un poro de translocación, las proteínas receptoras Tom20 y Tom70 que reconocen señales de direccionamiento en las proteínas precursoras, Tom22 que puede reconocer estos precursores y también desempeña un papel estructural, y las pequeñas subunidades Tom5, 6, y 7 que median el complejo ensamblaje.

Casi todos los complejos de importación de proteínas a los orgánulos membranosos contienen una repetición tetratricopeptídica (TPR) para mejorar la eficacia de la translocación de proteínas. Por tanto, vale la pena para echar un vistazo más de cerca a las funciones y características estructurales de los dominios TPR que se encuentran en Tom70 y sus análogos funcionales en otras membranas. Un dominio TPR consta de hasta 20 repeticiones tetratricopeptídicas, cada una de las cuales comprende 34 aminoácidos que adoptan un motivo hélice-giro-hélice y un ángulo de empaquetadura de aproximadamente 24°. Por lo tanto, los motivos TPR apilados inducen una superhélice que forma un canal o poro y que también es la estructura predominante de Tom70.



Además de esa función en la importación de proteínas, TOM70 es un elemento crítico en una cascada de señales que conduce a una respuesta inmune innata específicamente al ARN viral. De hecho cuando RIG-I sufre un cambio conformacional al reconocer el ARN viral y se asocia con MAVS, esto provoca que MAVS se asocie con TOM70. En realidad es esta participación de TOM70 lo que inicia el reclutamiento de Hsp90, TBK1 e IRF3. Si vamos a la estructura íntima del proceso, dentro de este complejo, el motivo EEVD C-terminal de Hsp90 se une al dominio de tipo abrazadera TPR N-terminal de TOM70. Posteriormente, el IRF3 es fosforilado por TBK1, lo que conduce a su disociación del complejo y así IRF3 fosforilado se transloca al núcleo y promueve la transcripción de genes. Además, la unión de MAVS a TOM70 también puede desencadenar la señalización de NF- κ B y la apoptosis dependiente de Bax.

¿Cuáles son las estrategias que hacen que el RNA del SARS-CoV-2 perdure en la célula y no inicie la respuesta innata?

En primer lugar la proteína no estructural nsp16 metila la cabeza 5' del RNA viral haciéndole que se asemeje al RNA humano y así facilitándole el escape del sensor MDA5. La nsp3 produce una proteasa como la papaína (PLpro) que junto con las ORF3b y ORF6 interfieren con la fosforilación y por consiguiente translocación nuclear de IRF3. Además ORF6 limita el efecto de la respuesta a interferones bloqueando en transporte nuclear del la STAT1 e impidiendo la expresión de ISG. Por otro lado, el dominio de proteasa similar a la papaína de los virus SARS puede actuar como antagonista de los IFN dirigiéndose a STING, lo que sugiere que la vía cGAS-STING debería desempeñar un papel vital en la defensa contra ciertos coronavirus.

Una de las mutaciones que se han descrito ya en la variante alpha (la británica, B.1.1.7) afecta a una proteína accesoria, en concreto ORF9b. Curiosamente estas mutaciones no se traducen en cambios estructurales o de función de la proteína sino lo que consiguen es que la proteína se exprese hasta 18 veces más en la célula. La proteína accesoria ORF9b se acumula rápidamente tras la infección y también bloquea la producción de IFN- β al interferir con la actividad de la proteína mitocondrial MAVS, que es un adaptador esencial para el reconocimiento por RIG-I/MDA5 y su señalización antiviral. Además, ORF9 conduce a la degradación de MAVS impidiendo la señalización inducida por TBK1-IRF3 y específicamente sobre NEMO para evitar la activación de NF- κ B. La secuencia de actuación podría ser la siguiente: ORF9b se expresa ectópicamente en la mitocondria donde interactúa con TOM70 y MAVS provocando cambios morfológicos y funcionales en estas y la translocación de proteínas en las membranas de la mitocondria y de estas al citosol. Al proteína TRAF añadiría colas de ubiquitina a NEMO lo que facilitaría la interacción entre NEMO y MAVS y el inicio de la señalización. En ese mismo momento es cuando ORF9b ya podría actuar sobre NEMO inhibiéndolo. A diferencia de los otros tres mecanismos, ORF9b no se comparte con otros coronavirus (excepto por SARS-CoV-1, con quien comparte un 74% de homología) por lo que es un rasgo singular de SARS-CoV-2 y único en su manera de evitar la respuesta inmunitaria antiviral. Por tanto, la sobreexpresión de SARS-CoV-2 ORF9b inhibe la

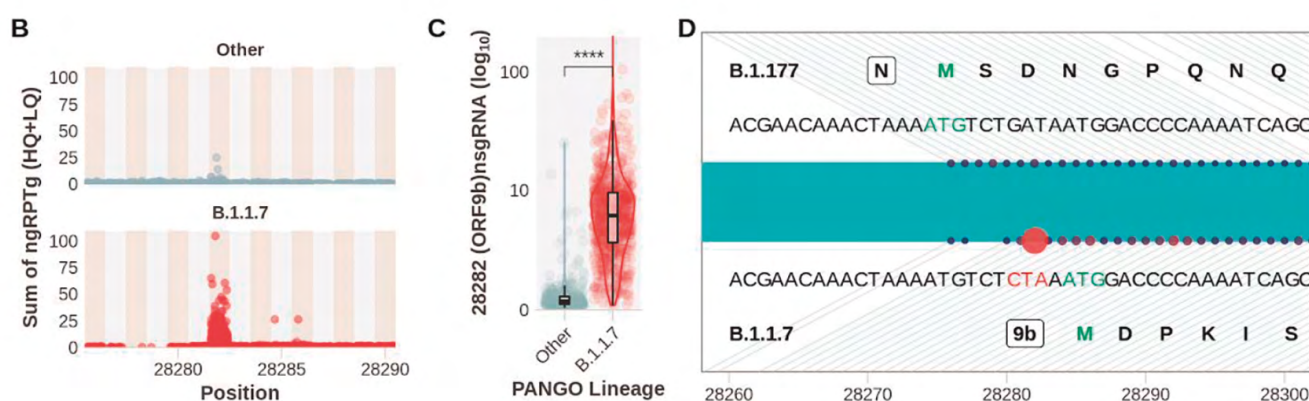


Figura 4. Nivel de expresión de ORF9b. (<https://doi.org/10.1101/2021.03.02.433156>)

producción de IFN de tipo I y III inducida tras la activación de RIG-I/MDA5–MAVS, TLR3–TRIF y cGAS–STING.

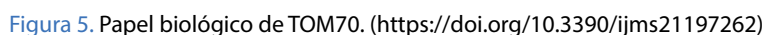
Genética, estructura, función y evolución de la proteína accesoria ORF9b

La estructura del genoma del SARS-CoV-2 indica que hay 14 ORF (open reading frame, cualquier parte del genoma que puede ser traducido en una proteína al tener codones de inicio y de stop). Algunas de estas ORFs se solapan en el genoma del virus optimizando así el reducido material genético y consiguiendo que se codifiquen para más proteínas de las que daría su limitado número de pares de bases. Las ORF1a y ORF1b son las más largas y se traducen en dos poliproteínas PP1A y PP1AB que contienen las proteasas PLpro y 3CLpro que convierten esas dos poliproteínas en 16 proteínas no estructurales que entre otras funciones tienen actividad replicasa y transcriptasa y son esenciales para la replicación y maduración viral. Las otras ORFs 2, 4, 5, y 9a codifican para las 4 proteínas estructurales principales de los coronavirus, a saber, Spike (S), Envelope (E), Membrane (M) y Nucleocapsid (N), respectivamente. Y ahora vienen las diferencias fundamentales entre los distintos coronavirus, pues las otras ORFs codifican para proteínas accesorias sin papel en la replicación viral como son ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8a y ORF8b y por consiguiente están presentes o no en diversos coronavirus. Por ejemplo la ORF3b no se expresa en el SARS-CoV-2 y la ORF9b no estaba presente en la cepa original surgida en Wuhan, sino que aparece por primera vez en la variante D614G, que se hizo dominante en el mundo en la primavera del año 2020. Para ser más precisos la ORF9b se sitúa dentro de la ORF9a y que codifica para la proteína estructural N (por eso se clasifica a la ORF9b como una ORF alternativa). Esta nueva proteína ORF9b se expresa ampliamente en las células infectadas, tiene 98 aminoácidos y la cristalografía muestra que el homodímero presenta unas características estructurales con nuevos dominios de plegamientos de tipo beta con una superficie anfipática y un núcleo hidrofóbico que interacciona muy bien con lípidos. Habida cuenta que ORF9b actúa sobre el signalosoma mitocondrial MAVS/TRA3/TRA6 el análisis comparativo de interacciones virus-proteínas del anfitrión mostró que la diana de interacción de ORF9b es la proteína de la membrana externa mitocondrial TOM70. Como ya hemos dicho, esta proteína TOM70 forma parte de un complejo transmembranario TOM con actividad translocasa y por consiguiente implicado en la tranlocación de proteínas desde el retículo endoplasmático rugoso al interior mitocondrial y además TOM70 juega un papel muy importante en la activación de la respuesta antiviral pues es un adaptador esencial para la señalización del MAVS a TBK1/IRF3. Estructuralmente TOM70 consta de n repeticiones de dominios de tipo TPRs (tetratricopeptide repeats). El TPR de la región N-terminal de TOM70 se une a la C-terminal de Hsp90, resultando en el reclutamiento y formación del complejo Hsp90/TBK1/IRF3 en la mitocondria. Así, IRF3 es fosforilado y translocado al núcleo para actuar como factor de transcripción. A nivel de microscopía crio-electrónica de ~ 3.1 Å de resolución se ha demostrado que ORF9b ocupa un dominio hidrofóbico en la región TPR C-terminal, que es la zona por donde TOM70 se une a las proteínas para importarlo. Además, la cristalografía del homodímero de ORF9b indica que una porción central de ORF9b ocupa el bolsillo profundo en el dominio C-terminal de TOM70 (CTD) y adopta una conformación helicoidal sorprendentemente diferente de la estructura rica en hojas β del homodímero ORF9b. Las interacciones entre ORF9b y TOM70 CTD son principalmente hidrófobas y distintas de la interacción electrostática entre el motivo EEVD de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90) y el dominio N-terminal de TOM70 (NTD). Luego ya tenemos evidencia experimental que respalda que la proteína ORF9b del SARS-CoV-2 inhibe alostéricamente la unión entre TOM70 y Hsp90, lo que en consecuencia puede socavar el reclutamiento de Hsp90 a TBK1/IRF3 y, por lo tanto, en última instancia, debilita la cascada de señalización para expresión de interferones de tipo I.

Repercusiones de las nuevas variantes

La infección por la variante alpha se ha asociado con mayores tasas de contagio y mayor gravedad clínica. La variante alpha se define por una constelación de 23 mutaciones: 17 que alteran la secuencia de proteínas (14 no mutaciones sinónimas y 3 deleciones) y 6 mutaciones sinónimas. Los cambios





En consonancia con la resistencia al IFN, frente a los aislados de la primera ola, la variante alpha es menos sensible al tratamiento previo con IFN- β en un amplio rango de dosis, lo que sugiere que la infección por alpha no solo induce menos IFN- β sino que también es menos sensible a sus efectos. La mutación D614G se ha asociado con resistencia a una variedad de interferones de tipos I y III en varios linajes de SARS-CoV-2, y contribuye a mejorar la evasión de IFN de alpha. Ahora tenemos datos que revelan cómo el linaje SARS-CoV-2 alpha se ha adaptado al huésped mejorando el antagonismo de la respuesta inmune innata. Sorprendentemente se ha caracterizado una nueva forma de adaptación que viene más que de la mutación estructural en aumentar específicamente la síntesis de ARN subgenómico y la expresión de antagonistas víricos innatos clave como ORF9b y ORF6 y N. Esta observación notable y novedosa sugiere la evolución de las secuencias de nucleótidos de alpha que modulan la producción de sgRNA específica y la selección para una mayor síntesis de sgRNA y expresión de proteínas, en lugar de la selección de cambios en la codificación de proteínas para alterar o mejorar la función del antagonista viral.

Así, los niveles de expresión de proteínas pueden tener un impacto significativo en la interacción virus-huésped e importantes implicaciones para el manejo de la pandemia en curso. Se espera que la expansión de los esfuerzos de secuenciación en curso para monitorear los niveles de ARN subgenómico sea fundamental en la identificación de futuras variantes de interés del SARS-CoV-2. Estos hallazgos resaltan la importancia de estudiar los cambios fuera de Spike para comprender el fenotipo de la variante alpha, otras variantes actuales y variantes futuras, y enfatizar la importancia de la evasión inmune innata en el proceso continuo de adaptación del SARS-CoV-2 a un nuevo anfitrión.

Podemos asumir que esta mejora es una consecuencia directa de una mutación de triple nucleótido en la nucleocápside (28280: GAT> CAT, D3L) que crea una secuencia de tipo reguladora de la transcripción complementaria a una región 3' del líder genómico. Estos hallazgos proporcionan una visión única de la biología de la variante alpha y respaldan el seguimiento de los perfiles de sgRNA en los datos de secuencia para evaluar las posibles variantes emergentes de interés.

Conclusión

SARS-CoV-2 usa diversas estrategias para neutralizar la respuesta innata antiviral y el inicio de la respuesta inmunitaria innata más allá de modificar la proteína Spike. La proteína codificada por ORF9b antagoniza a la interacción del translocador mitocondrial TOM70 con otros partners como hsp90 lo que al final provoca que la participación mitocondrial en la respuesta de interferones quede bloqueada. Hablamos de mutaciones que no llevan a cambios estructurales de ORF9b sino en regular al alza los niveles de expresión de la proteína. Por ello el análisis de expresión de sgRNA debe realizarse en todas las plataformas de vigilancia genómica compatibles para dar una lectura instantánea de los perfiles de expresión alterados en las variantes emergentes de SARS-CoV-2. Esto utilizaría los datos existentes para complementar los métodos epidemiológicos y filodinámicos, y proporcionaría una alerta temprana de las variantes que podrían ser motivo de preocupación con respecto a una mayor transmisibilidad y / o gravedad de la enfermedad.

NOTAS Y REFERENCIAS

- 1 Thorne, L. G., et al. (2021). Evolution of enhanced innate immune evasion by the SARS-CoV-2 B.1.1.7 UK variant. *BioRxiv*, 2021.06.06.446826. <https://doi.org/10.1101/2021.06.06.446826>
- 2 Alexander, J., et al. (2021). Altered Subgenomic RNA Expression in SARS-CoV-2 B.1.1.7 Infections. *BioRxiv*, 2021.03.02.433156. <https://doi.org/10.1101/2021.03.02.433156>
- 3 Huang, Y., et al. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9), 1141–1149. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
- 4 Mallapaty, S. (2021). How a rampant coronavirus variant blunts our immune defences. *Nature*, 2021. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01540-8>
- 5 West, A. P., et al. (2011). Mitochondria in innate immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 11(6), 389–402. <https://doi.org/10.1038/nri2975>
- 6 Melino, G., et al. (2008). Itch: A HECT-type E3 ligase regulating immunity, skin and cancer. *Cell Death and Differentiation*, 15(7), 1103–1112. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.60>
- 7 Gordon, D. E., et al. (2020). A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 583(7816), 459–468. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
- 8 Gao, X., Zhu, K., et al. (2021). Crystal structure of SARS-CoV-2 Orf9b in complex with human TOM70 suggests unusual virus-host interactions. *Nature Communications*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23118-8>
- 9 Han, L., et al. (2021). SARS-CoV-2 ORF9b antagonizes type I and III interferons by targeting multiple components of the RIG-I/MDA-5–MAVS, TLR3–TRIF, and cGAS–STING signaling pathways. *Journal of Medical Virology*, April, 1–14. <https://doi.org/10.1002/jmv.27050>
- 10 Wu, J., et al. (2021). SARS-CoV-2 ORF9b inhibits RIG-I–MAVS antiviral signaling by interrupting K63-linked ubiquitination of NEMO. *Cell Reports*, 34(7), 108761. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108761>
- 11 Kreimendahl, S., & Rassow, J. (2020). The mitochondrial outer membrane protein tom70—mediator in protein traffic, membrane contact sites and innate immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 1–32. <https://doi.org/10.3390/ijms21197262>
- 12 Bykov, Y. S., et al. (2020). Cytosolic Events in the Biogenesis of Mitochondrial Proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, 45(8), 650–667. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.04.001>

“La [versión original](https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=1010) de este artículo fue publicada en el blog del autor, <https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=1010>”.



INMUNÓLOGAS



Semblanza de la Dra. África González Fernández, el triunfo de la perseverancia

Continuamos reivindicando el papel de las mujeres inmunólogas con la segunda presidenta que ha tenido nuestra sociedad en toda su historia, África González. Nos conocimos cuando ella acababa de empezar su mandato, cuando me animó a presentarme a la secretaría. No sabía yo en ese momento que estaba conociendo a una mujer que no sólo me haría sentirme más orgullosa de ser inmunóloga, sino a una mujer que había venido para quedarse en mi vida como una magnífica compañera y amiga. África es una profesora las 24 horas del día, sin descanso, siempre se aprende con ella y además de la mejor forma, con una sonrisa, porque es la persona más empática que he conocido. Es un orgullo haber trabajado con ella y me llevo una mochila llena de cosas bonitas que espero me acompañen siempre, pero voy a reseñar aquí sólo dos: incluir a César Milstein en mi altar personal de santos laicos y las toneladas de inmunopower que me ha regalado África.

Os dejo con la magnífica semblanza de ella que ha hecho Fernando Díaz de Espada.

Carmen Cámara.

Nacida en Madrid pero alcalaína de corazón, África se licenció en Medicina en la Universidad de Alcalá de Henares (la auténtica Complutense, como le gusta recordar), antes de irrumpir como MIR en el Servicio de Inmunología de la entonces “Clínica” Puerta de Hierro de Madrid. Y utilizo “irrumpir” para reflejar el vendaval que su efervescente personalidad causó en el pausado ambiente del laboratorio. A pesar del pequeño lastre de desconocer el manejo instrumental y de alguna

deficiencia un tanto cómica en sus conocimientos taxonómicos, pronto sobresalió en su empeño de emprender una brillante tesis doctoral sobre el tema de moda en aquellos años 80: el timo y el mecanismo de proliferación y muerte celular, con especial atención a las citokinas participantes en estos procesos. Leyó la tesis doctoral sobre estas materias en la Universidad de Alcalá de Henares, a la que siempre se mostró muy unida. Durante su estancia en Hospital Puerta de Hierro ejerció de profesora de Inmunología en la escuela de técnicos de laboratorio, una aproximación al mundo de la docencia que a la postre sería su definitiva dedicación profesional.

Antes de completar su tesis doctoral, visitó durante unos meses y gracias a una beca EMBO el laboratorio de Biología Molecular del prestigioso Medical Research Council de Cambridge, incorporándose al equipo del Premio Nobel de Medicina César Milstein, a fin de familiarizarse con las entonces emergentes técnicas de biología molecular. Su fructífera colaboración durante aquella estancia le abrió las puertas para realizar en el mismo grupo una larga estancia postdoctoral de cuatro años, en esta ocasión con financiación del Ministerio de Educación y de la Comunidad Europea. Aquellos años en Cambridge, en un ambiente de gran





exigencia científica e intelectual, fueron decisivos en su formación, y rindieron abundantes frutos en diversos proyectos, desde la identificación de las cadenas TCR en timocitos, hasta el desarrollo de animales transgénicos y knock-outs o un novedoso análisis del fenómeno de la hipermutación somática en las placas de Peyer de ratones transgénicos. Años más tarde, en una especie de año “mini sabático”, aún habría de volver a Cambridge, esta vez al laboratorio de Andrew Mackenzie para desarrollar un proyecto de ratones knock-out como modelo del síndrome de Shwachman-Diamond.

A pesar de contar con este importante bagaje científico en su haber, el retorno a España no fue para África un camino de rosas, algo demasiado frecuente en nuestro peculiar sistema de promoción científica. Terminó aceptando el reto de incorporarse en 1996 como Titular Interina de Inmunología en la Universidad de Vigo, una disciplina prácticamente desconocida en la todavía joven facultad de Biología. Solo su empuje y determinación le permitieron subir peldaños en el para ella desconocido ambiente universitario, dominado por tantos intereses creados. Pudo sin embargo formar un pequeño grupo de investigación, dedicado en principio al desarrollo de anticuerpos monoclonales de aplicación en biología marina, una efectiva aproximación a los intereses de una Facultad en la que eran especialmente importantes los estudios de invertebrados marinos de relevancia económica. A pesar de las dificultades en el peculiar entorno gallego del mundo académico, logró expandir el campo de acción de nuestra especialidad, creando el Área de Inmunología dentro de un nuevo departamento conjunto con las de Bioquímica y Genética. Obtuvo posteriormente la primera cátedra de Inmunología en toda la comunidad de Galicia. Tanto el Área como la Cátedra de Inmunología siguen siendo las únicas de nuestra especialidad dentro de las universidades gallegas. La creación del área permitió ampliar las enseñanzas hasta cubrir cursos de doctorado, programas de difusión de la ciencia, cursos de adaptación al espacio europeo o Programas Piloto de enseñanza en Inmunotecnología. Sería muy complicado elaborar un listado exhaustivo de las contribuciones de su laboratorio, que abarcan diferentes campos de evidente aplicación clínica –una reminiscencia de su formación médica– entre las que podemos citar la nanomedicina e inmunogenicidad

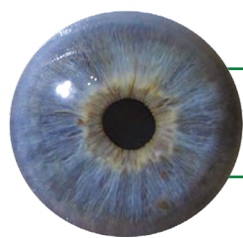


de nanomateriales, estudio transcriptómicos de la respuesta inmune antituberculosa, vacunas frente a enfermedades infecciosas o inmunoterapia antitumoral. Naturalmente esta desbordante actividad no ha pasado inadvertida en su entorno científico, promoviendo a África a la dirección – durante los primeros diez años de su andadura– del Centro de Investigaciones Biomédicas (CNBIO) de la Universidad de Vigo. Ha recibido numerosos premios y distinciones de entidades científicas y sociales, siendo aceptada además como miembro de la Sociedad Gallega de Farmacia. Consciente de la importancia de la divulgación de la ciencia en la sociedad, es frecuente su colaboración en artículos y entrevistas en los medios de comunicación, labor acrecentada en estos momentos por la obligada información de las características inmunológicas de la reciente pandemia por la Covid 19 y que emprendió desde su posición de Presidenta de la Sociedad Española de Inmunología.

Una vida fructífera, dedicada a la ciencia y a la enseñanza, que también le ha reservado muchos y dolorosos contratiempos familiares y profesionales. A pesar de su tan abrumadora actividad, ha tenido tiempo de compartir la vida con su inseparable “Esteban” y criar a dos estupendos hijos, sin olvidar los sólidos vínculos que la unen a sus numerosos amigos. Después de escalar áridas montañas (en sentido figurado) y a subir (por afición) la verde colina de Bayreuth, África puede estar satisfecha de que su perseverancia y entrega han sido importantes en el asentamiento definitivo de la Inmunología en España.

Fernando Díaz de Espada





Visión del autor

Publicado en Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e002054

DNGR-1 limits Flt3L-mediated antitumor immunity by restraining tumor-infiltrating type I conventional dendritic cells

Francisco J Cueto¹; Carlos del Fresno^{1,2}; Paola Brandi¹; Alexis J. Combes^{3,4,5}; Elena Hernández-García⁶; Alfonso R Sánchez-Paulete⁷; Michel Enamorado^{1,8}; Christian P Bromley⁹; Manuel J Gomez¹; Ruth Conde-Garrosa¹; Santos Mañes¹⁰; Santiago Zelenay⁹; Ignacio Melero^{7,11,12,13}; Salvador Iborra⁶; Matthew F. Krummel³; David Sancho¹

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain; ²Hospital la Paz Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, Spain; ³Department of Pathology, University of California, San Francisco, California, USA; ⁴ImmunoX Initiative, University of California, San Francisco, California, USA; ⁵UCSF CoLabs, University of California, San Francisco, California, USA; ⁶Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁷Division of Immunology and Immunotherapy, Center for Applied Medical Research, University of Navarra, Pamplona, Spain; ⁸Metaorganism Immunity Section, Laboratory of Host Immunity and Microbiome, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA; ⁹Cancer Inflammation and Immunity Group, CRUK Manchester Institute, The University of Manchester, Manchester, UK; ¹⁰Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Darwin, Madrid, Spain; ¹¹Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, Spain; ¹²University Clinic, University of Navarra, Pamplona, Spain; ¹³Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Madrid, Spain

doi: 10.1136/jitc-2020-002054

La infiltración de tumores por células dendríticas convencionales de tipo 1 (cDC1s) se asocia muy favorablemente con la supervivencia de pacientes con cáncer. Así, se ha demostrado el papel clave de estas células en la terapia con distintos *checkpoint inhibitors* y en la transferencia adoptiva de células T.

Las cDC1s se caracterizan por la expresión de DNGR-1, un receptor que reconoce actina filamentosa (F-actin), uno de los componentes fundamentales del citoesqueleto y que sólo puede ser reconocido por otras células cuando se pierde la integridad de la membrana celular, como sucede en la necrosis celular. Aunque DNGR-1 se había implicado en el proceso de presentación cruzada de material procedente de células muertas, nuestro trabajo indica que esta función es redundante en el contexto tumoral.

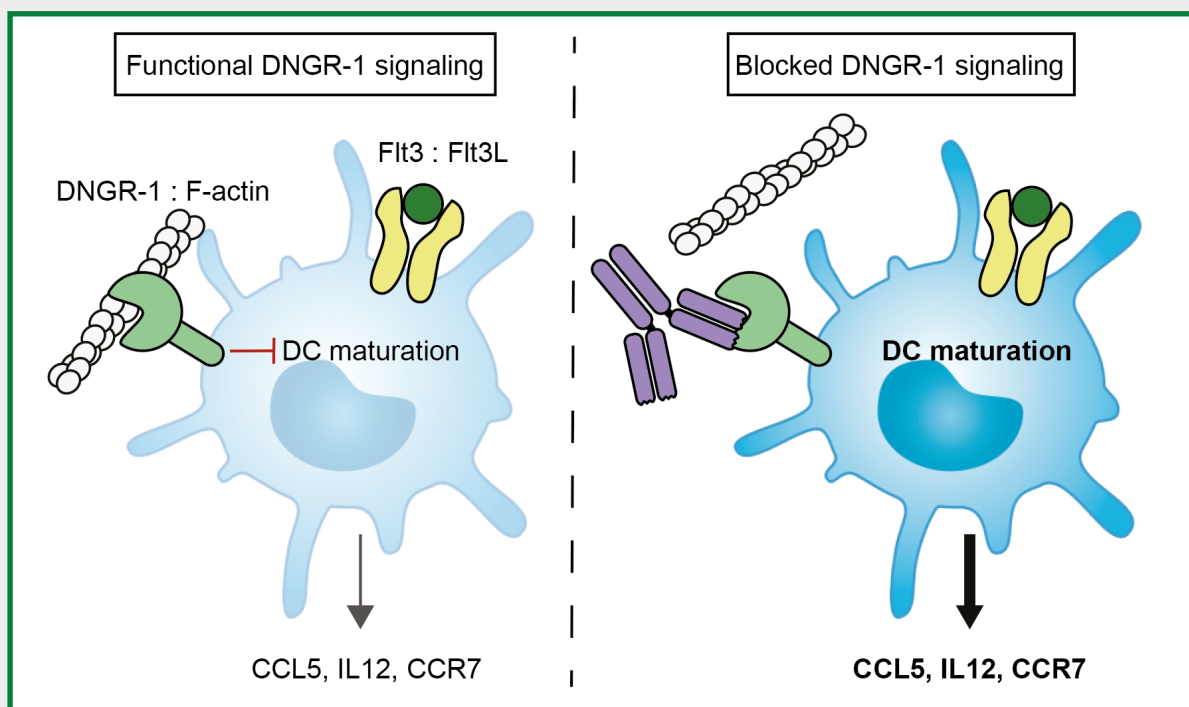
Las cDC1s dependen para su desarrollo del factor de crecimiento Flt3L, cuyo receptor es expresado en todo su linaje, incluidas las células terminalmente diferenciadas. Flt3L tiene, además, un papel inmunomodulador poco explorado en estas células.

En este trabajo, hemos descrito que la ausencia o el bloqueo farmacológico de DNGR-1 potencia los efectos antitumorales de la inmunoterapia con Flt3L. Mediante un mecanismo que aún no conocemos, la ausencia de DNGR-1 en contextos de administración de Flt3L lleva a una mayor activación de las cDC1s, en términos de moléculas coestimuladoras, citoquinas y quimioquinas.

Entre ellas, hemos identificado que las cDC1s son importantes productoras de CCL5, que es capaz de reclutar nuevas cDC1s al microambiente tumoral, favoreciendo la inmunidad mediada por linfocitos T CD8.

Ante insultos a la médula ósea, el organismo responde elevando los niveles de Flt3L en circulación. Esto puede suceder durante algunas quimioterapias. Nuestro trabajo muestra que este es el caso durante la administración de ciclofosfamida, un agente quimioterápico ampliamente usado en la clínica. Así, la ausencia de DNGR-1 aumenta la respuesta a la terapia metronómica con ciclofosfamida, reduciendo el crecimiento tumoral y aumentando la supervivencia de los ratones.

Finalmente, nuestro estudio muestra que la coocurrencia de FLT3LG y el eje CCL5/CCR5 en cánceres humanos predice fuertemente la infiltración por cDC1s y la supervivencia de los pacientes, resaltando la necesidad de desarrollar terapias que promuevan tanto la diferenciación de cDC1s como su reclutamiento al microambiente tumoral.

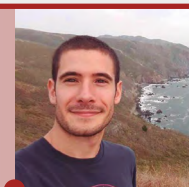


Modelo gráfico. A la izquierda se ve que durante la administración de Flt3L, DNGR-1 puede interactuar con su ligando, F-actin, en el microambiente tumoral y ejercer un freno sobre la activación mediada por Flt3L. En el panel de la derecha, la ausencia de DNGR-1 o su bloqueo por anticuerpos, permite una mayor activación de las cDC1s durante la administración de Flt3L. Esto lleva a una mayor producción de citoquinas antitumorales como IL12 y de quimioquinas como CCL5, que es capaz de reclutar más cDC1s al microambiente tumoral.



Por FRANCISCO J CUETO

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC),
Madrid, Spain
fcracfc@gmail.com



Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early NSCLC cells

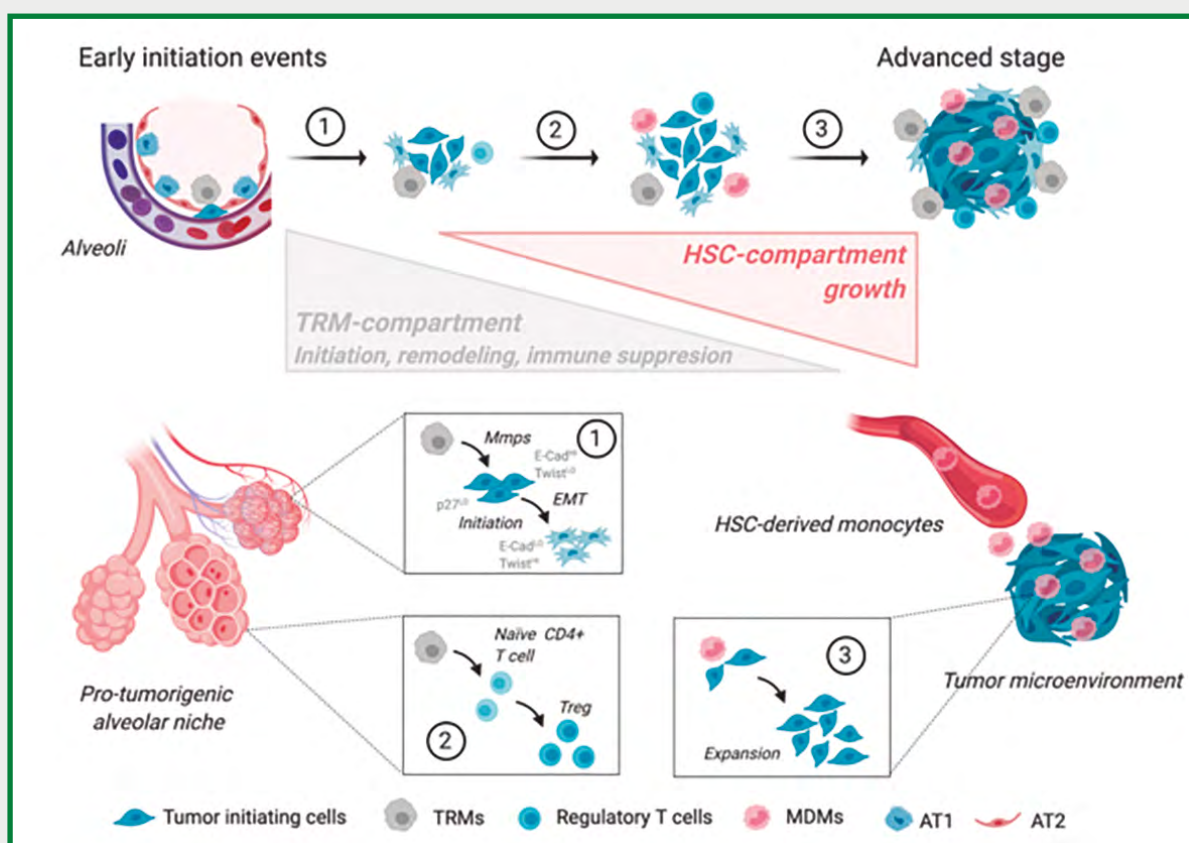
María Casanova-Acebes^{1,2,3,19†}; Erica Dalla^{4,5,6,7,21}; Andrew M. Leader^{1,2,3,21}; Jessica LeBerichel^{1,2,3,21}; Jovan Nikolic⁸; Blanca M. Morales⁹; Markus Brown⁹; Christie Chang^{1,2,3}; Leanna Troncoso^{1,2,3}; Steven T. Chen^{1,2,3}; Ana Sastre-Perona^{10,11}; Matthew D. Park^{1,2,3}; Alexandra Tabachnikova^{1,2,3}; Maxime Dhainaut^{2,3,12}; Pauline Hamon^{1,2,3}; Barbara Maier^{1,2,3,20}; Catherine M. Sawai¹³; Esperanza Agulló-Pascual¹⁴; Markus Schober¹⁰; Brian D. Brown^{2,3,12,17}; Boris Reizis¹⁵; Thomas Marron^{1,2,3,4,16}; Ephraim Kenigsberg^{2,17}; Christine Moussion⁹; Philippe Benaroch⁸; Julio A. Aguirre-Ghiso^{1,2,3,4,5,6,7,22}; Miriam Merad^{1,2,3,18,22†}

¹Department of Oncological Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ²Precision Immunology Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ³Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ⁴Division of Hematology and Oncology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ⁵Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ⁶Black Family Stem Cell Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ⁷Department of Otolaryngology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ⁸Institut Curie, PSL Research University, INSERM U932, Paris, France; ⁹Department of Cancer Immunology, Genentech, South San Francisco, CA, USA; ¹⁰The Ronald O. Perleman Department of Dermatology, New York University Grossman School of Medicine, New York, NY, USA; ¹¹Experimental Therapies and Novel Biomarkers in Cancer, Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, Spain; ¹²Department of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ¹³INSERM U1218 ACTION, University of Bordeaux, Bordeaux, France; ¹⁴Microscopy CoRE, Dean's CoREs, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ¹⁵Department of Pathology, New York University Grossman School of Medicine, New York, NY, USA; ¹⁶Institute of Thoracic Oncology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ¹⁷Icahn Genomics Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ¹⁸Human Immune Monitoring Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ¹⁹Present address: Cancer Immunity Laboratory, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Centre, Madrid, Spain; ²⁰Present address: CeMM, Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria; ²¹These authors contributed equally: Erica Dalla, Andrew Leader, Jessica LeBerichel; ²²These authors jointly supervised this work: Julio A. Aguirre-Ghiso, Miriam Merad; te-mail: mcasanova@cniio.es; miriam.merad@mssm.edu

PMID: 34135508 DOI: 10.1038/s41586-021-03651-8

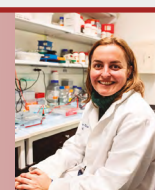
Macrophages are the largest immune cell compartment of solid tumor lesions. Through their ability to promote tissue remodeling, cell clearance, antigen processing and presentation and production of immunomodulatory cytokines, macrophages play a key role in shaping the composition of the tumor microenvironment (TME), the modulation of tumor innate and adaptive immunity, and the response to cancer immunotherapy. Because of their critical roles, macrophages are an important target for cancer treatment. However, modulating tumor-associated macrophages has proved extremely difficult. This is particularly true for human macrophages, whose biology has primarily been studied using human monocyte-derived macrophages generated *in vitro*. This definition hence, remains incomplete and has ignored the tissue resident-macrophage (TRMs) lineage, which arise from embryonic precursors

that are recruited to tissues prior to birth. This is in contrast to monocyte-derived macrophages (MDMs), which arise from adult hematopoietic stem cells and are recruited to tissues in response to injury. Using fate-mapping approaches, we discovered that clusters of TRMs and MDMs co-existed in KRAS^{G12D}/p53null (KP) lung tumors and remained distinct even in the most advanced tumor lesions. Longitudinal tumor imaging revealed that TRMs interact with tumor cells to promote tumor invasiveness before redistributing around the tumor lesions. Unbiased scRNASequencing of fate-mapped tumor-associated macrophages and fresh patient biopsies, revealed the presence of major discrete macrophage populations that differ in origin, and have a distinct temporal and spatial distribution in the TME. Ablating TRMs while sparing adult MDMs, significantly reduced regulatory T cell numbers and altered their immunosuppressive phenotype, promoted the accumulation of CD8⁺T cells, and reduced tumor invasiveness and growth. Our study underlines the key contribution of TRMs in providing an ideal niche for early cancer progression, highlighting TRMs as a potential target for the prevention or treatment of early NSCLC lesions.



Por **María Casanova Acebes, PhD.**

Grupo Inmunidad del Cáncer Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO.
mcasanova@cni.es. Teléfono +34 91 732 8000 (ext. 3570) Melchor Fernández Almagro,
328029 Madrid, España www.cnio.es. fcracfc@gmail.com



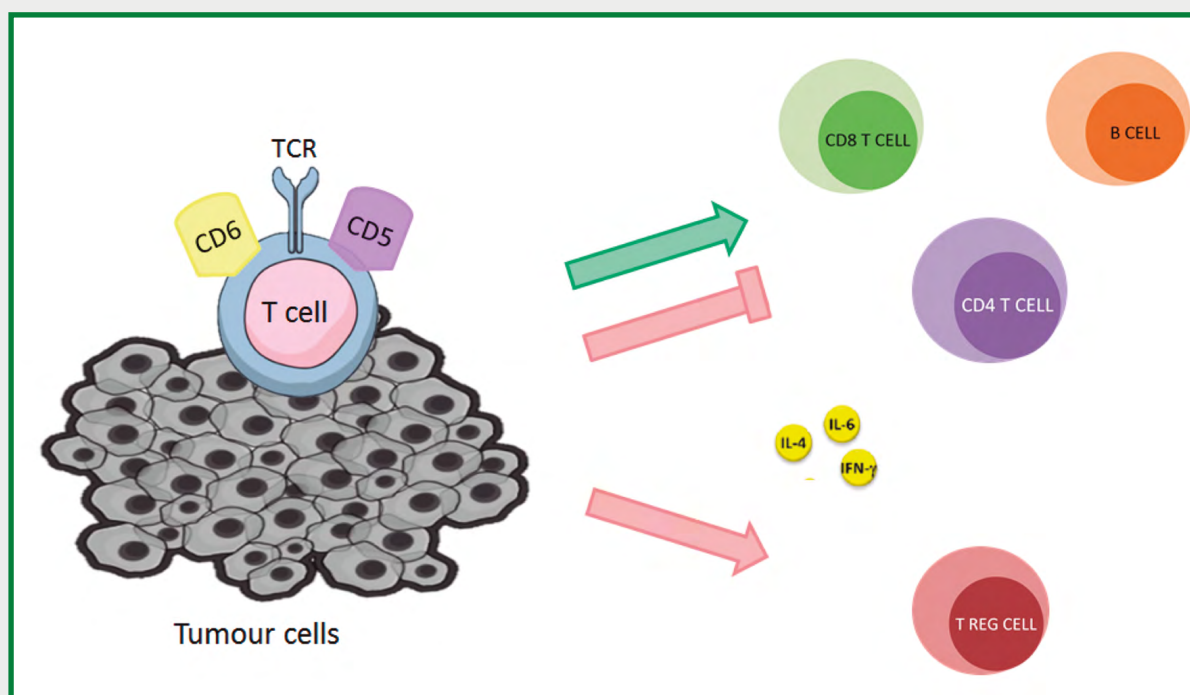
CD5 and CD6 as immunoregulatory biomarkers in non-small cell lung cancer

Andrea Moreno-Manuel^{1,2}, Eloisa Jantus-Lewintre^{1,2,3,4}, Ines Simões⁵, Fernando Aranda⁵, Silvia Calabuig-Fariñas^{2,4,6}, Esther Carreras⁵, Sheila Zúñiga⁷, Yvonne Saenger⁸, Rafael Rosell⁹, Carlos Camps^{1,2,4,10,11}, Francisco Lozano^{5,12,13}, Rafael Sirera^{1,2,3,4}

¹Molecular Oncology Laboratory, Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ²TRIAL Mixed Unit, Centro de Investigación Príncipe Felipe-Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ³Department of Biotechnology, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain; ⁴CIBERONC, Valencia, Spain; ⁵Immunoreceptors of the Innate and Adaptive System, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain; ⁶Department of Pathology, Universitat de València, Valencia, Spain; ⁷Unidad de Medicina de Precisión en Oncología Traslacional, INCLIVA, Valencia, Spain; ⁸Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ⁹Catalan Institute of Oncology, Germans Trias i Pujol Health Sciences Institute and Hospital, Badalona, Spain; ¹⁰Department of Medicine, Universitat de València, Valencia, Spain; ¹¹Servicio de Oncología Médica, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ¹²Servei d'Immunologia, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹³Departament de Biomedicina, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

doi: 10.21037/tlcr-19-445. PMID: 32953486; PMCID: PMC7481598

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte de cáncer a nivel mundial, siendo el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) el principal subtipo histológico, ya que representa el 85% de los casos. Debido a que el sistema inmunitario juega un papel clave en la prevención, desarrollo y tratamiento del cáncer, los nuevos tratamientos de inmunoterapia han mostrado buenos resultados y han logrado prolongar la supervivencia del CPNM. Por tanto,



es importante prestar la debida atención a aspectos inmunitarios del microambiente tumoral del CPNM, con el fin de identificar nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas.

El principal objetivo de este trabajo fue analizar el valor pronóstico de la expresión de genes moduladores de la activación linfocitaria (*CD3D*, *CD3E*, *CD4*, *CD5*, *CD6* y *CD8*) en muestras de pacientes de CPNM en estadios resecables. Para ello, se analizó la expresión génica en 186 muestras de tejido tumoral y tejido sano adyacente de los pacientes incluidos en el estudio. Se vio que los pacientes de CPNM con mayores niveles de expresión de *CD5* tenían mayor supervivencia libre de recaída y supervivencia global. Para validar estos resultados, se realizó un análisis *in silico* con los datos de otros 97 pacientes de una cohorte independiente (The Cancer Genome Atlas, TCGA). Los análisis de supervivencia permitieron confirmar los resultados obtenidos con la cohorte analizada previamente, y, además, en esta cohorte se observó que no sólo era un potencial biomarcador pronóstico el gen *CD5*, sino también el gen *CD6*.

Posteriormente, para evaluar el impacto de estos resultados, se estudió si los niveles de expresión de estos genes tenían valor pronóstico en otro tipo de tumor. Para ello, se analizaron los datos del TCGA en 123 pacientes de melanoma, confirmando que aquellos pacientes con mayores niveles de expresión de *CD5* y *CD6* tenían mejor pronóstico. Para poder integrar estos resultados, cabe mencionar que *CD5* y *CD6* son dos receptores que se colocan junto al TCR en la sinapsis inmunológica. Por tanto, el estudio del perfil inmune en CPNM en estadios resecables y posterior validación utilizando la base de datos TCGA ha permitido establecer *CD5* como biomarcador pronóstico independiente en CPNM. Este hallazgo estaría relacionado con el hecho conocido de que los niveles de expresión de *CD5* (y *CD6*) se correlacionan directamente con la afinidad del TCR.



POR ANDREA MORENO, FRANCISCO LOZANO Y RAFAEL SIRERA.

Hospital General Universitario de Valencia y
Hospital Clínic de Barcelona



Analysis of the gut microbiota: an emerging source of biomarkers for immune checkpoint blockade therapy in advanced non-small cell lung cancer

Feiyu Zhang¹; Macarena Ferrero^{1,2,3}; Ning Dong¹; Giuseppe D'Auria^{4,5}; Mariana Reyes-Prieto^{4,6}; Alejandro Herreros-Pomares^{1,3}; Silvia Calabuig-Fariñas^{1,2,3,7}; Elena Duréndez^{1,2,3}; Francisco Aparisi⁸; Ana Blasco^{2,3,9}; Clara García⁹; Carlos Camps^{1,2,3,9,10}; Eloisa Jantus-Lewintre^{1,2,3,11*}; Rafael Sirera^{2,3,11*}

¹Molecular Oncology Laboratory, Fundación Investigación, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ²Unidad Mixta TRIAL, Centro Investigación Príncipe Felipe-Fundación Investigación, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer, CIBERONC, Madrid, Spain; ⁴Sequencing and Bioinformatics Service, Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana, FISABIO, Valencia, Spain; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain; ⁶Evolutionary Genetics, Institute for Integrative Systems Biology, University of Valencia and Spanish Research Council, Valencia, Spain; ⁷Department of Pathology, Universitat de València, Valencia, Spain; ⁸Department of Medical Oncology, Hospital General de Requena, Valencia, Spain; ⁹Department of Medical Oncology, Hospital General Universitario de Valencia, 46014 Valencia, Spain; ¹⁰Department of Medicine, Universitat de València, Valencia, Spain; ¹¹Department of Biotechnology, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain

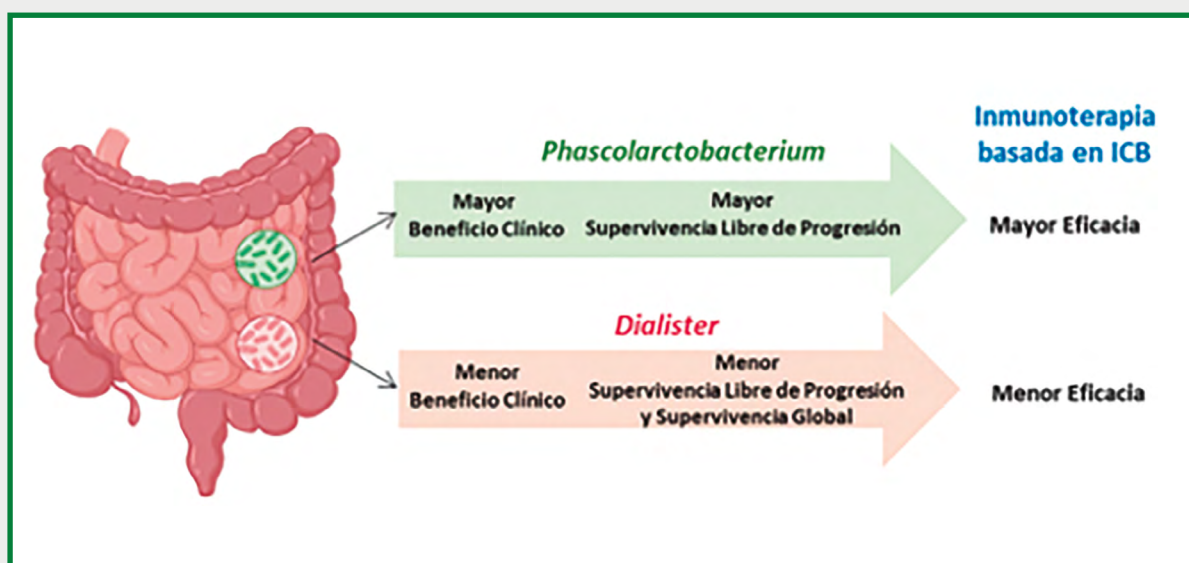
doi: 10.3390/cancers13112514

En las últimas décadas, la modulación de la respuesta inmune ha emergido como una potente opción terapéutica contra el cáncer. En este sentido, el bloqueo de los puntos de control inmunes (ICB) y, concretamente, el bloqueo del eje PD1/PD-L1 se ha convertido en un nuevo estándar de tratamiento para diferentes tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). De hecho, son numerosos los estudios que demuestran un mayor beneficio clínico en términos de respuesta y supervivencia en comparación con terapias convencionales como la quimioterapia y las terapias dirigidas. Sin embargo, a pesar de los grandes avances en la clínica, todavía son muchos los pacientes refractarios a estas inmunoterapias y, por tanto, la identificación de aquellos pacientes susceptibles de presentar beneficio clínico es crucial a la hora de orientar las decisiones terapéuticas.

El intestino humano alberga trillones de microorganismos, que en su conjunto reciben el nombre de microbiota intestinal. Recientemente, se ha demostrado la importancia de la microbiota intestinal en la modulación de las respuestas inmunes. En este escenario, la eficacia terapéutica de la inmunoterapia basada en ICB puede verse influenciada por la microbiota intestinal y, además, se ha demostrado que su composición puede predecir la respuesta a la inmunoterapia en pacientes oncológicos.

El presente estudio planteó como objetivo principal la caracterización de la microbiota intestinal en pacientes con CPNM avanzado tratados con ICB con el fin de establecer una mayor comprensión del papel de la microbiota como biomarcador en inmunoterapia. Para ello, se secuenció la región variable del gen del RNA ribosomal 16S, específica de cada microorganismo, en muestras fecales de 69 pacientes con CPNM avanzado que iniciaban ICB en monoterapia (nivolumab, pembrolizumab

o atezolizumab). A partir de los datos de secuenciación, se obtuvieron un total de 851 taxones, y a nivel de género, *Bacteroides* fue el género detectado con mayor frecuencia. Además, se comparó la diversidad y la composición de la microbiota intestinal entre los pacientes que presentaban beneficio clínico (respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable que dura más de 6 meses) y aquellos que experimentaron progresión de enfermedad (progresión de enfermedad o enfermedad estable que dura menos de 6 meses), y se evaluó la correlación de diversos géneros taxonómicos con indicadores de supervivencia. En cuanto a la diversidad, nuestros datos revelaron que el uso de antibióticos y el desarrollo de toxicidad dermatológica inmunorrelacionada estaban asociados con una menor diversidad de la microbiota basal. Sin embargo, el uso de antibióticos no se relacionó con una menor eficacia terapéutica del ICB en nuestra cohorte de pacientes. Por otra parte, el análisis de composición de la microbiota intestinal evidenció que los géneros bacterianos *Phascolarctobacterium* y *Dialister*, gramnegativos pertenecientes al filo *Firmicutes*, representaban potenciales biomarcadores predictivo/pronósticos. Particularmente, la mayor abundancia de *Phascolarctobacterium* correlacionó con mayor beneficio clínico y supervivencia libre de progresión (SLP), mientras que la mayor frecuencia de *Dialister* fue asociada con progresión de la enfermedad y con una SLP y supervivencia global reducidas.



POR MACARENA FERRERO, FEIYU ZHANG Y ELOÍSA JANTUS.

Hospital General Universitario de Valencia



Síndrome cerebeloso paraneoplásico y carcinoma pulmonar de células pequeñas asociados a presencia de anticuerpos anti-Zic4



RAFAEL RODRÍGUEZ, ROBERTO PARIENTE,
ANA GARCÍA-SOÍDÁN, RUBÉN BALLESTAER,
ÁNGELA M^a CARRASCO

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

Descripción del caso

Varón de 57 años diagnosticado en abril de 2016 de un adenocarcinoma pulmonar en estadio IVA (T2N0M1a), con las siguientes mutaciones en el gen *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*): delección en exón 19 y mutación puntual T790M en el exón 20. Inició tratamiento de primera línea con Afatinib 40 mg diarios, sin mejoría. A los dos años, dió su consentimiento informado para participar en el ensayo clínico INCB 39110-207, que combina Osimertinib 80 mg diarios con Itacitinib 400 mg diarios (inhibidor de JAK1 (*Janus-associated kinase 1*)), como tratamiento de segunda línea. En junio de 2018 se somete a cirugía para resección de tejido pulmonar

canceroso, dada la progresión de la enfermedad. Tras varios episodios de hepatotoxicidad relacionados con los fármacos administrados, se fue bajando la dosis de Itacitinib progresivamente hasta llegar a 200 mg en noviembre de 2019. En mayo de 2020 acude a consulta por deterioro neurológico en forma de somnolencia, dificultad progresiva para hablar a lo largo del día y temblores.

Exploración y pruebas complementarias

Con objetivo de esclarecer la etiología de la clínica neurológica, se realizaron diferentes estudios. Por tomografía

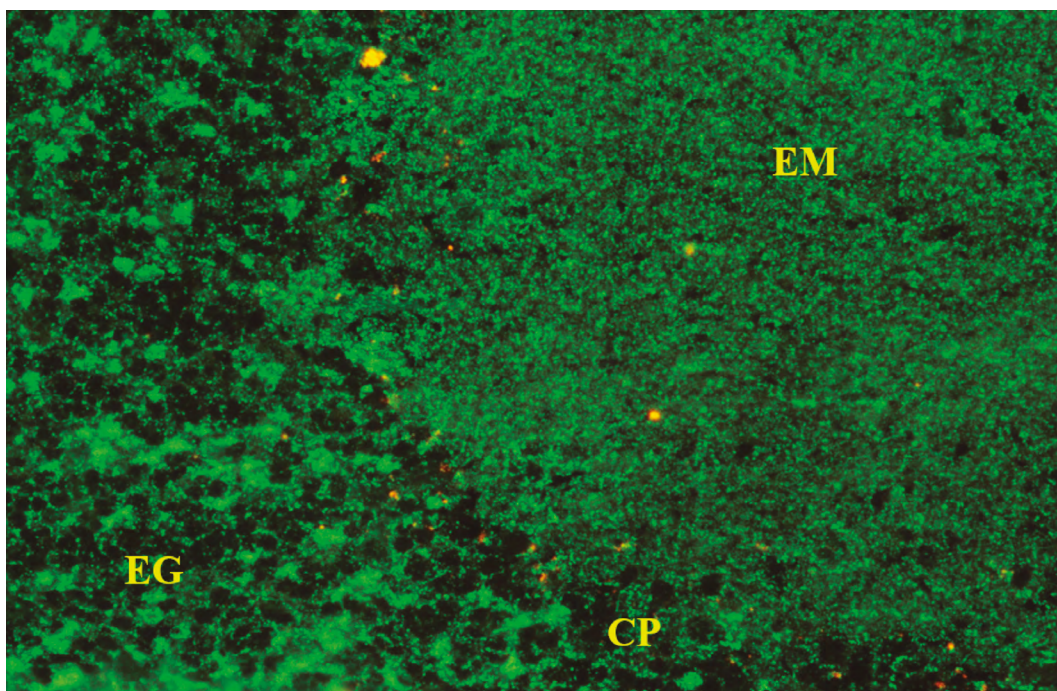


Imagen 1. IFI positiva anti-Zic4. (Figura de elaboración propia)

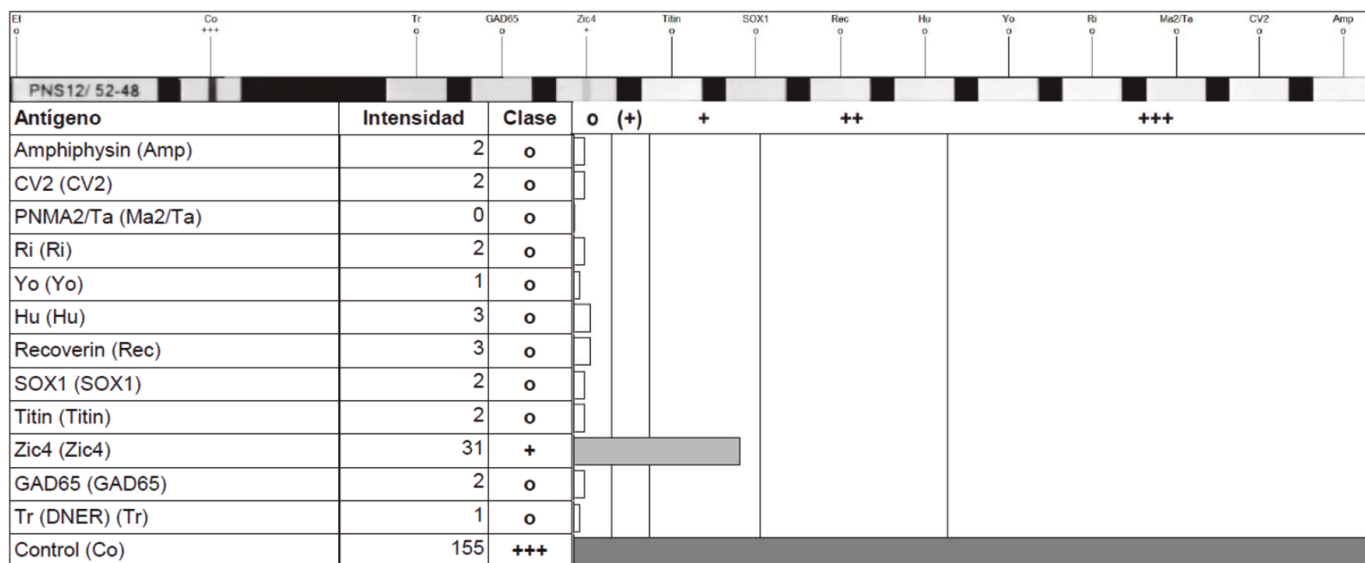


Imagen 2. IFI Immunoblot de EUROIMMUN™. (Figura de elaboración propia)

computarizada a nivel craneal, no se observaron signos de hemorragia intracraneal ni desviación de la línea media. Mostraba un sistema ventricular de calibre y morfología normales, así como ausencia de lesiones focales, tanto intra como extraaxiales, de aspecto tumoral (descartaba posible metástasis a este nivel). También, órbitas y senos paranasales sin alteraciones radiológicas. Por resonancia magnética nuclear, con y sin contraste, se pudieron detectar cambios involutivos (atrofia) a nivel supratentorial, así como en tronco encefálico y ambos hemisferios cerebelosos, más marcados de lo esperable para la edad del paciente. Se descarta metástasis en el sistema nervioso central (SNC) y carcinomatosis meníngea, aunque sí se observan metástasis óseas en calota craneal. En el estudio del líquido cefalorraquídeo no se vio aumento de leucocitos ni de hematíes ni presencia de microorganismos. Tampoco fueron positivas las bandas oligoclonales IgG e IgM. No obstante, se observa una ligera proteinorraquia. Se realizó un estudio completo de anticuerpos onconeuronales por inmunofluorescencia indirecta (IFI), sobre corte de cerebelo de roedor, que se confirmó por Immunoblot. Se vio un patrón positivo para anticuerpos anti-Zic4 (proteína nuclear de unión a Zinc tipo 4) por IFI, que tiñen principalmente el núcleo de las neuronas del estrato granular cerebeloso (EG), negativo el núcleo de las células de Purkinje (CP) y una reactividad menos intensa en estrato molecular (EM). (Imagen 1). La positividad por IFI se ratifica por Immunoblot para determinar la especificidad antigénica. Empleamos el kit de EUROIMMUN™ que incluye 12 antígenos en el screening, entre ellos la proteína Zic4 (Imagen 2).

Diagnóstico diferencial

Dada la clínica y los antecedentes del paciente, podríamos advertir:

- Daño cerebeloso por un origen tóxico, como alcohol, drogas o fármacos (no se puede descartar la asociación con el tratamiento experimental de segunda línea).
- Atrofia multisistémica de origen cerebeloso.
- Síndrome neurológico paraneoplásico (SNP).

Juicio clínico

Síndrome neurológico paraneoplásico (SNP) asociado a la presencia de anticuerpos anti-Zic4, en el contexto de un adenocarcinoma pulmonar con posible desdiferenciación a carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP).

Tratamiento

Previamente a la confirmación del diagnóstico, se comienza tratamiento empírico con una megadosis de corticosteroides durante 5 días, en julio de 2020 (1g diario de metilprednisolona en 250 cc de suero salino, vía intravenosa). Posteriormente, se suspende la corticoterapia por hepatotoxicidad y, por ende, también se cancela el tratamiento oncológico experimental de segunda línea. En agosto, retoma la terapia con Osimertinib 80 mg diarios combinado con 100 mg de Itacitinib (se sigue

bajando la dosis). Una vez confirmado el diagnóstico de SNP asociado a anticuerpos anti-Zic4, y dado el empeoramiento de la clínica neurológica (agravamiento de los temblores, lentitud de movimientos, mayor dificultad para hablar, pérdida de memoria y desorientación parcial en el tiempo, entre otros), se pauta la administración de 30 g de inmunoglobulinas por vía intravenosa durante 5 días. En septiembre de 2020 (un mes después tras el tratamiento con inmunoglobulinas), se observa una leve mejoría clínica del síndrome cerebeloso y las alteraciones cognitivas. En octubre deja de tomar Itacitinib, por progresión del adenocarcinoma, manteniendo el Osimertinib 80 mg de forma asistencial.

Tras el hallazgo de los anticuerpos anti-Zic4, también se sospechó una posible desdiferenciación del adenocarcinoma a un CPCP, que no pudo ser confirmado mediante biopsia por difícil accesibilidad. Ante la mala respuesta al tratamiento, dada la progresión tumoral y la persistencia del deterioro neurológico, junto con la detección del anticuerpo onconeuronal, se sopesó un cambio de terapia. En consecuencia, inicia tratamiento de tercera línea con cisplatino 60 mg/m² combinado con Pemetrexed 400 mg/m², administrado en 4 ciclos espaciados 21 días. En enero de 2021 inicia otro ciclo de tratamiento con inmunoglobulinas, pues la clínica neurológica empeora por días. Se valora su estado para solicitar cuidados paliativos.

Comentario final

La familia de genes *ZIC* codifica para una serie de proteínas de unión a Zinc que juegan un papel muy importante durante el desarrollo y madurez del SNC, concretamente del cerebelo (1,2). Los anticuerpos anti-Zic4 son un tipo de anticuerpos onconeuronales dirigidos frente a la proteína Zic4, siendo los anticuerpos onconeuronales un tipo de autoanticuerpos que van dirigidos frente a antígenos expresados, tanto por las células tumorales como por el SNC o periférico (3). Estos anticuerpos, como en el caso que estamos exponiendo, suelen aparecer en pacientes onco-

lógicos con sospecha de degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP). Su presencia indica, con alta probabilidad, la coexistencia de un tipo de neoplasia muy concreto, el CPCP (1,2). Además, pueden detectarse en el contexto de otras patologías neurológicas, como una neuropatía sensorial subaguda o una encefalitis límbica (2,4).

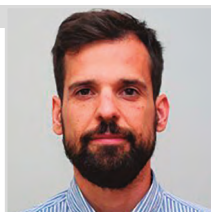
Este paciente estaba diagnosticado inicialmente de un adenocarcinoma pulmonar con mutaciones en *EGFR*, por lo que la detección de anticuerpos anti-Zic4 permitió sospechar de una posible desdiferenciación del tumor a un CPCP, debido a la alta asociación entre anti-Zic4 con este tipo de neoplasia. Esta transformación tumoral se ha descrito que ocurre en un 3-10% de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma pulmonar con mutaciones en *EGFR* (5,6), como un posible mecanismo de resistencia tumoral frente al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor EGFR, como el Afatinib (7). Por tanto, gracias a la detección de los anticuerpos anti-Zic4, se desveló la etiología de la clínica neurológica y, además, en base a su alta asociación con el CPCP (92%) (3), se pudo sospechar de una probable desdiferenciación tumoral. En nuestro caso, el hallazgo de estos supuso un cambio en el abordaje de la terapia oncológica, en aras de adecuar el tratamiento a la tipología concreta de tumor que presentaba nuestro paciente.

En algunos casos pueden detectarse más de un anticuerpo onconeuronal. Por ejemplo, los anticuerpos anti-Zic4 se asocian con frecuencia con otros como anti-Hu, anti-Ri o anti-CRMP5/CV2 (1,2), pudiendo interferir en la interpretación del patrón característico asociado a anti-Zic4 por IFI. El estudio complementario por Inmunoblot es necesario tras el *screening* inicial por IFI, y así determinar la especificidad antigénica de estos anticuerpos. Este caso clínico pone de manifiesto la importancia del estudio de anticuerpos onconeuronales en pacientes oncológicos con sospecha de algún síndrome paraneoplásico. En ocasiones, la detección de estos anticuerpos precede al diagnóstico del tumor subyacente, lo que los convierte en contextos determinados, en biomarcadores tumorales.

REFERENCIAS

- 1 Sabater L, Bataller L, Suárez-Calvet M, Saiz A, Dalmau J, Graus F. ZIC antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer. *J Neuroimmunol*. 2008;201-202:163-165.
- 2 Bataller L, Wade D, Graus F, Stacey H, Rosenfeld M, Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*. 2004;62(5):778-782.
- 3 Carrasco A, Alarcón I, González C, Graus F. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos onconeuronales. *Inmunol*. 2014;33(4):128-136.
- 4 Aydın Ç, Çelik ŞY, İçöz S, Ulusoy C, Gündüz T, Akman Demir G, Kürtüncü M, Tüzün E. Prognostic Factors in Anti-Neuronal Antibody Positive Patients. *Arch Neuropsychiatry*. 2018;55:189-194.
- 5 Marcoux N, Gettinger S, O'Kane G, Arbour K, Neal J, Husain H, Evans T, Brahmer J, Muzikansky A, Bonomi P, del Prete S, Wurtz A, Farago A, Dias-Santagata D, Mino-Kenudson M, Reckamp K, Yu H, Wakelee H, Shepherd F, Piotrowska Z, Sequist L. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):278-285.
- 6 Yang H, Liu L, Zhou C, Xiong Y, Hu Y, Yang N, Qu J. The clinicopathologic of pulmonary adenocarcinoma transformation to small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14893.
- 7 El Hussein S, Khader S. Transformation of lung adenocarcinoma to small cell lung carcinoma in the setting of tyrosine kinase inhibitor therapy: Cytological approach of a clinically challenging phenomenon. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(8):845-850.

La Beta-2 Glicoproteína no es solamente un autoantígeno



MANUEL SERRANO

Médico especialista en Inmunología

La Apolipoproteína H (ApoH) más conocida como Beta-2-glicoproteína (B2GP1) es la principal diana reconocida por el sistema inmune en el síndrome antifosfolípido (SAF), una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por trombosis de repetición y/o morbilidad gestacional en pacientes que presentan de anticuerpos antifosfolípidos (AAF).

Para cumplir con los criterios de clasificación del SAF se requieren la presencia de un criterio clínico (trombosis/morbilidad gestacional) y un criterio de laboratorio: Positividad de al menos uno de los siguientes AAF, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti cardiolipina (aCL) y anti B2GP1 (aB2GP1) de isotipo IgG o IgM. La positividad de los AAF se debe confirmar en una segunda determinación con al menos 12 semanas de intervalo de tiempo^[1].

B2GP1 es una proteína de 321 aminoácidos distribuidos en 5 dominios tipo Sushi. En su secuencia se han descubierto numerosas similitudes con numerosos microorganismos^[2]. Se han descrito numerosas conformaciones de la molécula. Las más conocidas son la forma cerrada o circular, que es la predominante en la circulación, y la forma abierta, con forma de anzuelo, en "J"^[3]. Pese a que su papel fisiológico aún no está completamente definido, se conocen algunas de sus funciones como la regulación de la coagulación (predominando su función anticoagulante) y su intervención en la eliminación de la circulación de microorganismos, células necróticas y cuerpos apoptóticos^[4].

Existen AAF patogénicos, relacionados con el SAF y también AAF no patogénicos que actúan como anticuerpos carroñeros ("scavenger") ayudando en la limpieza de células muertas y microorganismos^[5]. Por esa razón la identificación de los epítomos de la B2GP1 frente a los cuales van dirigidos los AAF asociados al SAF es un tema de creciente interés. Entre los epítomos

asociados a SAF que se han descrito destacan los dirigidos frente al dominio I en el caso de los isotipos IgG e IgM clásicos^[6], y frente a los dominios III y IV fundamentalmente para los isotipo IgA^[7] aunque también se han descrito de isotipo IgG e IgM [2]. En este contexto, se ha visto que aquellos dirigidos frente a otras zonas, como el dominio V no se asocian con patología^[8], bien por actuar como carroñeros o por tratarse de un epifenómeno secundario a la activación de la respuesta inmune durante eventos infecciosos, ya sea por mimetismo molecular. Por esta razón es importante la confirmación de los AAF al menos 12 semanas después de su detección.

El mecanismo por el que los AAF producen la trombosis en el SAF aún no se conoce con exactitud. Se trata de una situación paradójica en la que pese a encontrarse simultáneamente en la sangre el antígeno (B2GP1) y los autoanticuerpos, no se desencadenan los eventos trombóticos, los cuales solo ocurren esporádicamente y en una pequeña proporción de los portadores de AAF^[9]. Para explicar esta paradoja, la teoría más aceptada es la de los 2 golpes descrita por Meroni et al. La presencia de AAF (primer golpe) es necesaria aunque no suficiente para desencadenar una trombosis, sino que es necesario una activación endotelial, ya sea por infección o inflamación (un segundo golpe) que produciría una apertura de la B2GP1 exponiendo epítomos crípticos en la forma cerrada^[10].

La pandemia de COVID-19 ha supuesto la aparición de una nueva trombofilia adquirida. Algunos pacientes con COVID 19 desarrollan un estado de hipercoagulabilidad con formación de trombos fundamentalmente embolias pulmonares e Ictus. Esta situación aparece generalmente en formas severas aunque también puede aparecer en formas leves^[11].

Se han publicado numerosos estudios con una elevada prevalencia de AAF en estos pacientes, sin embargo,



hasta el momento no se ha visto una asociación clara de estos anticuerpos con los eventos trombóticos, reforzando la idea del epifenómeno^[12].

Recientemente, nuestro grupo realizó un estudio para elucidar el rol de los AAF en los pacientes ingresados por COVID-19 severo y aunque no encontramos ninguna asociación estadística entre la presencia de AAF y las complicaciones de COVID-19 (incluyendo eventos trombóticos), observamos que estos pacientes presentaban unos niveles de B2GP1 muy inferiores a la población general de la misma edad. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que los pacientes fallecidos por COVID-19 tienen una expresión muy reducida del gen de B2GP1^[13]. La presencia de niveles bajos de B2GP1 se asoció sobre todo con la aparición de insuficiencia ventilatoria, destacando que ninguno de los pacientes con niveles normales de B2GP1 requirió asistencia ventilatoria^[14].

La presencia de células apoptóticas las cuales expresan fosfatidilserina en la membrana plasmática es un potente activador de la cascada de la coagulación. La elevada tasa de apoptosis secundaria a la infección aguda por SARS-CoV2, provocaría un exceso de cuerpos apop-

tóticos^[15]. La neutralización de éstos y la retirada de los desechos celulares implicaría un fuerte consumo de B2GP1, que unido a la reducida expresión génica, produciría una deficiencia de la proteína por lo que no se podría realizar su función fisiológica, especialmente el control de la coagulación.

Por ello surge una nueva hipótesis, además del bloqueo funcional de B2GP1 por la presencia de anticuerpos también podría observarse una carencia de las funciones anticoagulantes de la B2GP1, debida a la falta de disponibilidad por el elevado consumo y/o por hipoproducción de la proteína. Se trataría de un estado de hipercoagulabilidad similar al del SAF pero independiente de la presencia de AAF.

El conocimiento adquirido durante la pandemia COVID-19 podría aportar nuevos conocimientos aplicables al estudio de las coagulopatías, como el SAF. Tradicionalmente, el SAF ha girado en torno al “eje” de los AAF, sin embargo, como se ha visto, la B2GP1 podría también jugar un papel clave en estados de hipercoagulabilidad. No obstante, para confirmar dicha hipótesis, se deben hacer nuevos estudios con mayor población.

REFERENCIAS

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006;4:295-306.
- Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I *et al.* Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*, 2002;109:797-804.
- Agar C, van Os GM, Morgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT *et al.* Beta2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2010;116:1336-43.
- McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V *et al.* The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev*, 2020;39:100610.
- Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Franceschini F, Meroni PL, Tincani A. Antiphospholipid antibodies mediate autoimmunity against dying cells. *Autoimmunity*, 2013;46:302-6.
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E *et al.* Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of beta2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost*, 2015;13:782-7.
- Serrano M, Martinez-Flores JA, Norman GL, Naranjo L, Morales JM, Serrano A. The IgA Isotype of Anti-beta2 Glycoprotein I Antibodies Recognizes Epitopes in Domains 3, 4, and 5 That Are Located in a Lateral Zone of the Molecule (L-Shaped). *Front Immunol*, 2019;10:1031.
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Bison E, Denas G *et al.* Antibodies to Domain 4/5 (Dm4/5) of beta2-Glycoprotein 1 (beta2GP1) in different antiphospholipid (aPL) antibody profiles. *Thromb Res*, 2015;136:161-3.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E *et al.* Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*, 2009;68:1428-32.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*, 2011;7:330-9.
- Gomez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Munoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*, 2021;46:100742.
- Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open*, 2021;7.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 2020;383:120-8.
- Serrano M, Espinosa G, Lalueza A, Bravo-Gallego LY, Diaz-Simon R, Garcinuno S *et al.* Beta-2-Glycoprotein-I Deficiency Could Precipitate an Antiphospholipid Syndrome-like Prothrombotic Situation in Patients With Coronavirus Disease 2019. *ACR Open Rheumatol*, 2021;3:267-76.
- Li S, Zhang Y, Guan Z, Li H, Ye M, Chen X *et al.* SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation. *Signal Transduct Target Ther*, 2020;5:235.

Enfermedad pulmonar intersticial en dermatomiositis



PILAR ORTIZ

Residente 4° año Hospital Universitario Virgen del Rocío



MARCO ANTONIO MONTES

Facultativo Hospital Universitario Virgen del Rocío

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (IIM) incluyen dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis como parte de un síndrome de overlap de enfermedad reumática, miositis del síndrome antisintetasa, miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM) y miositis por cuerpos de inclusión (IBM). Con la excepción de IBM, estas enfermedades comparten la manifestación clínica de debilidad muscular progresiva y el hallazgo histopatológico de infiltrado inflamatorio en el tejido muscular. Más recientemente, se ha reconocido que algunos pacientes con las manifestaciones cutáneas clásicas de DM tienen afectación muscular mínima (hipomiopática) o nula (amiopática), denominada DM clínicamente amiopática (CADM).^[1]

Variaciones en las manifestaciones clínicas extramusculares, biopsia con hallazgos específicos en el músculo y anomalías serológicas específicas de la enfermedad ayudan a distinguir estas entidades de otras.

La DM y la PM son miopatías inmunomediadas, caracterizadas por debilidad del músculo esquelético proximal y evidencia de inflamación muscular. La DM, a diferencia de la PM, se caracteriza por la presencia de diversas manifestaciones cutáneas. La DM y la PM también pueden estar asociadas con artritis inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud y la presencia de autoanticuerpos. El papel de los autoanticuerpos en las miopatías inflamatorias se perfila como una importante herramienta de diagnóstico y pronóstico.

Las vías de señalización inmunológica y la inmunopatogénesis implicadas en DM y PM se han revisado extensamente. En la DM, el principal objetivo es el endotelio vascular. La activación temprana del complemento C3 por los supuestos anticuerpos dirigidos contra las células endoteliales conduce a la formación y deposición de

C3b, C3bNEO, fragmentos C4b y el complejo de ataque de membrana (MAC) C5b-9 en las células endoteliales. Estos marcadores se pueden detectar en el suero y el músculo de pacientes en las primeras fases de la enfermedad. Secuencialmente, los depósitos de complemento inducen inflamación de las células endoteliales, vacuolización, necrosis capilar, inflamación perivascular, isquemia y destrucción de las fibras musculares, lo que hace que los capilares restantes desarrollen lúmenes dilatados para compensar la isquemia. Al mismo tiempo, la activación del complemento conduce a la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Como resultado, tanto las células inmunes innatas como las adquiridas se reclutan en los espacios perimisial y endomisial a través de una mayor expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales que interactúan con las integrinas en las células inmunitarias, lo que conduce a un ataque inmunológico agravado y a la producción de anticuerpos.^[2]

Se cree que los autoanticuerpos juegan un papel clave en la patogenia de la miositis y se han identificado en más del 50% de los pacientes con IIM. Estos se pueden dividir en 2 subconjuntos: anticuerpos específicos de miositis (MSA), que generalmente son específicos de miositis y mutuamente excluyentes, y anticuerpos asociados a miositis (MAA), que también se encuentran en otras enfermedades del tejido conectivo. En su conjunto, no forman parte de los criterios actuales de diagnóstico para la miositis, aunque es bien sabido que los autoanticuerpos específicos confieren fenotipos clínicos distintos. Varios MSA, en particular los anticuerpos anti-aminoacil-tRNA sintetasa (ARS) y el factor de diferenciación anti-melanoma 5 (MDA5), se caracterizan por una alta prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial, mientras que otros, como anti-TIF1-γ y anti-NXP2, se asocian con un mayor riesgo de malignidad.^[1]

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de trastornos que se clasifican juntos debido a manifestaciones clínicas, radiográficas, fisiológicas o patológicas similares.^[3] Entre los pacientes con DM o PM, la EPI es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

La prevalencia de la EPI varía ampliamente (del 20 al 80%) entre las series de casos de pacientes con DM. Esta variabilidad está relacionada con varios factores, incluidos los métodos utilizados para identificar la EPI, la presencia de los diferentes subtipos de y la presencia de una neoplasia maligna subyacente.

Los patrones histológicos que se han observado en estudios de biopsia y autopsia de pacientes con DM incluyen la Neumonía intersticial inespecífica (NSIP), Neumonía intersticial habitual (NIU).

Neumonía organizada (OP) (anteriormente conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP)) y el Daño alveolar difuso (DAD), visto en pacientes con neumonía intersticial aguda. Estos patrones son indistinguibles histopatológicamente de las neumonías intersticiales idiopáticas y las formas de enfermedad pulmonar intersticial que ocurren en otras enfermedades reumáticas sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica. Aunque los datos son limitados, la neumonía intersticial inespecífica es el patrón histopatológico más común de EPI en pacientes con DM.^[4]

Anticuerpos Anti-MDA5

Estos anticuerpos se descubrieron originalmente contra un polipéptido de 140 kDa en pacientes con CADM y, por lo tanto, anteriormente se denominaron anti-CADM-140. Más tarde se determinó que el autoantígeno era una ARN helicasa codificada por el gen MDA5, que desempeña un papel importante en la respuesta inmune innata a la infección viral intracelular. Aunque originalmente se identificaron en pacientes con CADM, los autoanticuerpos anti-MDA5 también están presentes en pacientes con DM con enfermedad muscular activa; sin embargo, no están presentes en pacientes con PM. La prevalencia de anticuerpos anti-MDA5 es mucho mayor en las cohortes de DM de Asia oriental que en las cohortes de EE. UU. y Europa. Se ha demostrado que la presencia de anticuerpos anti-MDA5 es muy específica para el desarrollo de EPI y se asocia con mayor frecuencia a enfermedad pulmonar de inicio agudo y enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva. Los pacientes con anticuerpo anti-MDA5 también tienen más probabilidades de presentar hallazgos cutáneos característicos de DM, como eritema heliotropo y pápulas de Gottron, incluyendo también pápulas y úlceras digitales y palmares (figura 1), alopecia y úlceras orales. La enfermedad anti-MDA-5 puede estar presente en ausencia de anomalías de las enzimas musculares u otros autoanticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-MDA5 se ha asociado con un aumento de la mortalidad a los 90 días y es un marcador de baja supervivencia general. Entre los pacientes con anticuerpos anti-MDA5,

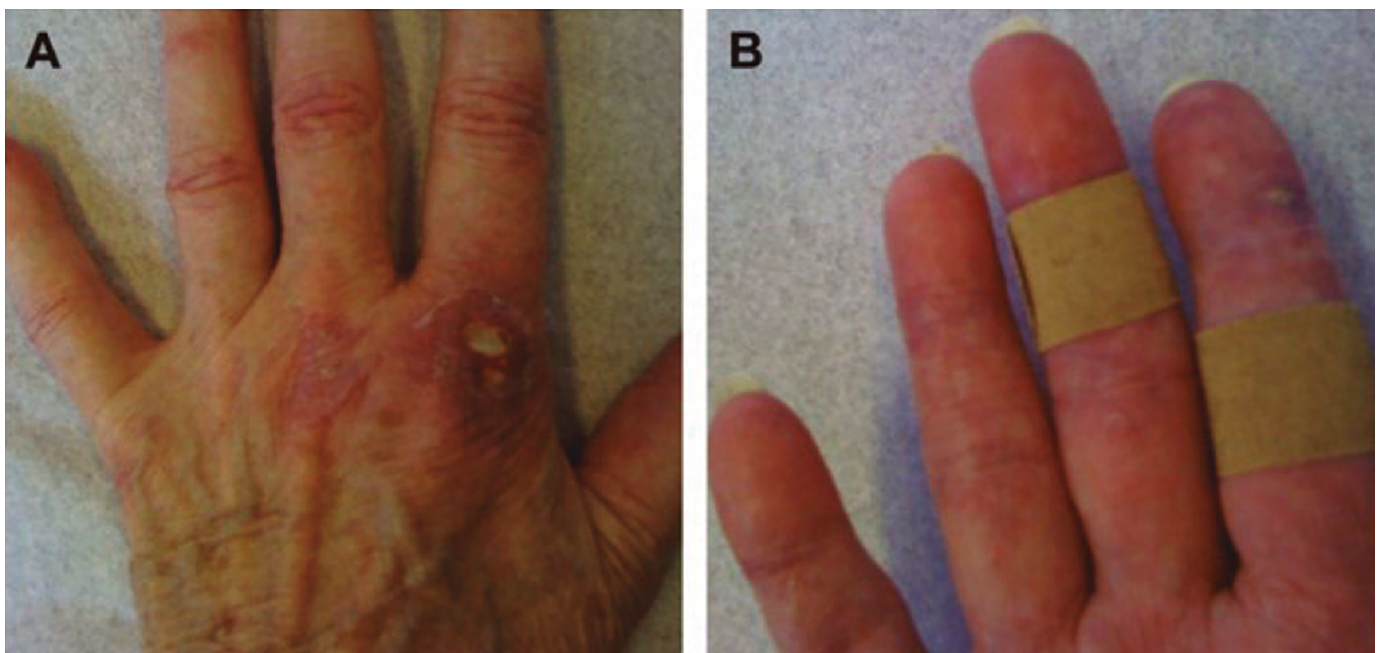


Figura 1. Ulceraciones cutáneas de 2 pacientes (A, B) con anticuerpo anti-MDA5. La presencia de ulceraciones cutáneas se asocia con el desarrollo de RP-ILD.^[1] (Figura de elaboración propia)

Tabla 1. Datos de pacientes de la serie recogida en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer
Edad	41	53		72	53	42	40
Origen/étnia	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico
Clínica cutánea	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Si
DM Amiopática	No	No	Si	No	Si	No	Si
Anticuerpos Anti-sintetasa	Negativos	Negativos	Negativo	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos
TACAR	EPID	EPID	Sin hallazgos	Neumonía Organizada	Sin hallazgos	EPID	Sin hallazgos
BAL	No realizado	Sí	No realizado	Sí	No realizado	No realizado	No realizado
PFP (FCV%)	82	64	78	No realizado	76	67	No realizado
DLCO	48	No Concluyente	75	No realizado	75	No realizado	No realizado
Biopsia Pulmonar	No realizada	Neumonía Organizada	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada
EIP Rápidamente Progresiva	Si	Si (Éxitus)	No	Sí (Éxitus)	No	Si (Éxitus)	No
Tratamiento	Prednisona Micofelonato	Metilprednisolona Ciclofosfamida IGIV	Prednisona Rituximab	Metilprednisolona	Prednisona Rituximab	Metilprednisolona Azatioprina	Metilprednisolona Rituximab

aquellos con títulos iniciales más altos fueron menos probable que respondieran a la terapia y tenían un mayor riesgo de muerte aguda.^{40,41} Curiosamente, un estudio mostró que los títulos de anti-MDA5 disminuyeron con el tratamiento, mientras que los aumentos recurrentes en los títulos se correlacionaron con la recaída de la enfermedad, lo que indica su uso potencial como marcador de seguimiento del estado de la enfermedad.^[1,5,6,7]

En nuestro centro hemos recogido durante los últimos 5 años una serie de 7 pacientes con DM con Anti-MDA5 positivos, de los cuales 4 presentaron EPI rápidamente progresiva. Sus características se encuentran recogidas en la Tabla 1.

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

Clínicamente los pacientes con EPI refieren disnea y tos no productiva, aunque algunos pueden presentarse asintomáticos y se sospecha la enfermedad debido a un examen pulmonar o una radiografía de tórax anormal^[8]. Las manifestaciones respiratorias de la EPI en pacientes con DM son similares a las descritas para pacientes con neumonías intersticiales idiopáticas, aunque la debilidad

muscular asociada a estas miopatías puede influir en el grado de disnea y riesgo de aspiración. Ocasionalmente, la EPI relacionada con DM se presenta con un inicio y una progresión rápida, particularmente en pacientes con dermatomiositis amioipática^[9].

La relación temporal entre la aparición de la EPI y la miositis es variable. La EPI puede preceder al diagnóstico de miositis en meses o años, aparecer simultáneamente con la miositis o desarrollarse después de la enfermedad muscular, por lo general dentro de los primeros meses desde el inicio de la debilidad. En algunos pacientes, la EPI aparece en ausencia de síntomas musculares (clínicamente amioipática).

La evaluación generalmente incluye pruebas de laboratorio, tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), pruebas de función pulmonar (PFP) y, a veces, lavado broncoalveolar (BAL). Una minoría de pacientes puede necesitar una biopsia de pulmón para aclarar el diagnóstico basándose en la histopatología.

Cuando se sospecha EPI, las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir un hemograma completo y diferencial, pruebas de función hepática y renal, y si se sospecha congestión vascular pulmonar, un péptido natriurético

cerebral o N-terminal-proBNP. El papel principal de las pruebas de laboratorio adicionales es establecer el diagnóstico de la miopatía inflamatoria subyacente.

Para los pacientes que no tienen un diagnóstico confirmado de DM, generalmente obtenemos enzimas musculares séricas (creatina quinasa y aldolasa), una prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) y un panel de otros autoanticuerpos específicos de miositis, como los anti-ARS.

Dentro de los patrones de ANA, los principalmente encontrados en MII son de tipo citoplasmático, según el consenso internacional de los patrones de ANA, destacando el AC-19 (Citoplasmático granular fino denso) con sus antígenos asociados PL-7, PL-12, Proteína P ribosomal Y el AC-20 (Citoplasmático granular fino) asociados a Jo-1. Si se sospecha un síndrome de overlap, también analizamos otros autoanticuerpos específicos como anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro / SSA, anti-La / SSB, anti-U1 ribonucleoprotein (RNP), anti-topoisomerasa (anti-Scl-70), anti-PM-Scl y anti-Ku. (Figura 2)^[10]

Una radiografía de tórax convencional se obtiene cuando un paciente con DM presenta tos o disnea, crepitaciones en el examen pulmonar, pruebas de función pulmonar anormales o pruebas positivas para anticuerpos antisintetasa, pero la TACAR es preferida debido a la mayor sensibilidad y capacidad para caracterizar la extensión y el patrón de los cambios intersticiales. Además, normalmente obtenemos una tomografía computarizada del abdomen y la pelvis si hay sospecha clínica de malignidad pulmonar.

Los hallazgos más comunes en la radiografía de tórax son opacidades reticulares y nodulares difusas, predominantemente en las bases pulmonares. Los pacientes con enfermedad fulminante pueden tener opacidades irregulares en "vidrio esmerilado". Los patrones radiográficos de la TACAR incluyen opacificación en parches en vidrio esmerilado, consolidación basilar, engrosamiento del tabique, formación de panales y opacidades lineales irregulares.^[11] Podemos ver un ejemplo en el estudio de uno de nuestros pacientes de la corte estudiada. (Figura 3)

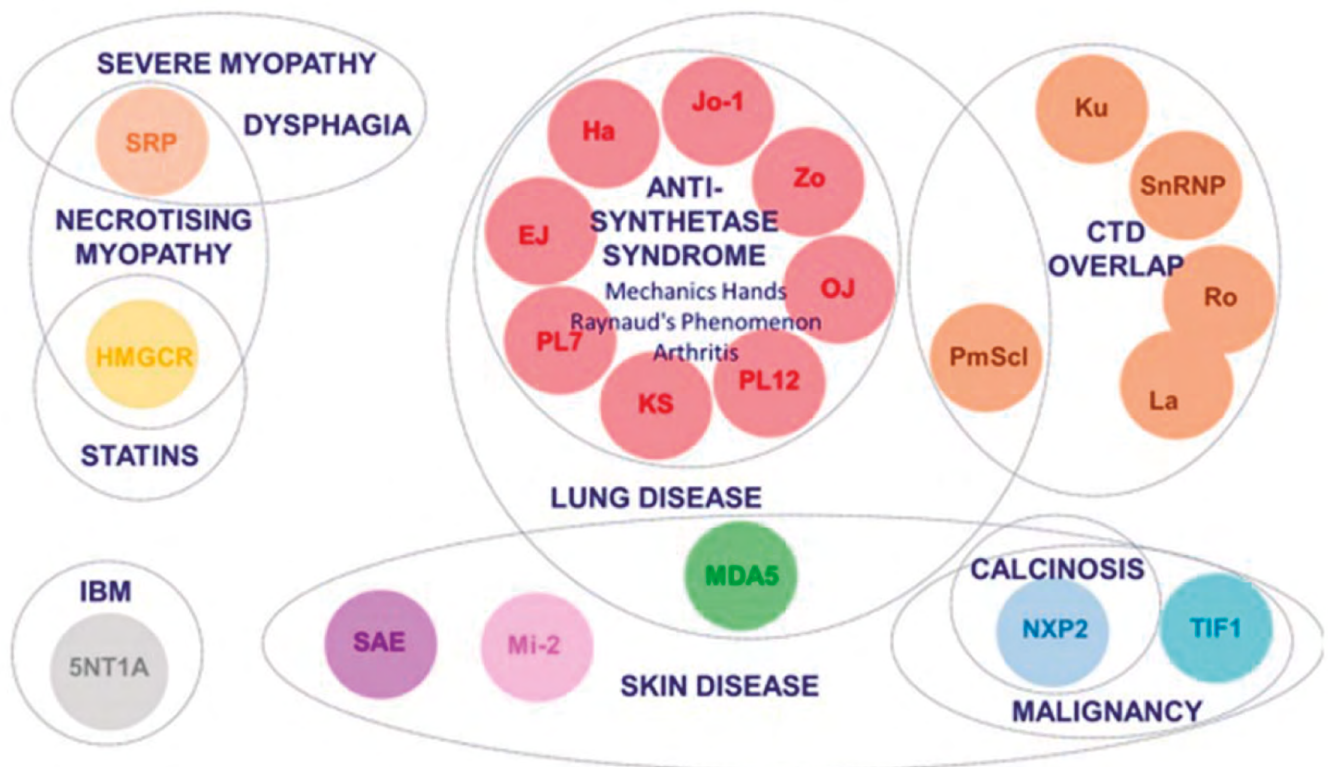


Figura 2. Autoanticuerpos de miositis y sus asociaciones clínicas. IBM, miositis por cuerpos de inclusión; CTD, enfermedad del tejido conectivo enfermedad; SRP, partícula de reconocimiento de señales; HMGCR, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa; TIF1, factor intermedio 1 de traducción; NXP2, proteína de matriz nuclear 2; MDA5, gen 5 asociado a la diferenciación de melanoma; SAE, enzima pequeña activadora del modificador de tipo ubiquitina; 5NT1A, 5'nucleotidasa 1A citosólica; Mi-2, complejo de desacetilasa remodeladora de nucleosomas, Jo-1, histidil tRNA sintetasa; PL7, treonil tRNA sintetasa; PL12, alanil tRNA sintetasa; DO, ARNt de isoleucilo sintetasa; EJ, glicil tRNA sintetasa; KS, asparaginil tRNA sintetasa; Zo, fenilalanil tRNA sintetasa, Ha; tirosilo ARNt sintetasa; snRNP, proteína ribonucleica nuclear pequeña.^[10] (Figura de elaboración propia)

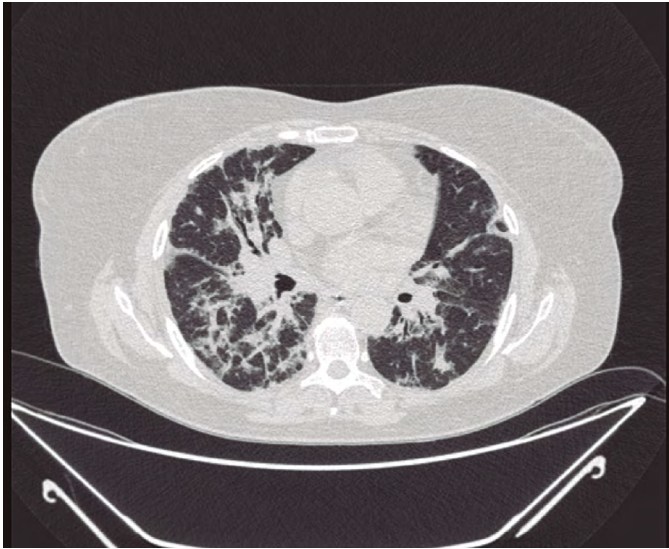


Figura 3. TACAR de uno de los pacientes de la serie recogida en nuestro Hospital, con diagnóstico de DM con anticuerpos anti-MDA5 positivos y posterior desarrollo de EIP rápidamente progresiva. Se aprecia parénquima pulmonar con opacidades difusas peribroncovasculares, con densidad de vidrio deslustrado que asocian cambios fibróticos en algunas localizaciones. Bronquiectasias de tracción y opacidades irregulares de morfología estriada. (Figura de elaboración propia)

Las PFP se utilizan para ayudar a identificar la causa de la disnea y para evaluar la gravedad de la insuficiencia respiratoria. En pacientes con EPI, las PFP suelen mostrar un patrón restrictivo (capacidad vital forzada baja (FVC) y capacidad pulmonar total baja (TLC)) y una capacidad de difusión (DLCO) disminuida. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial temprana pueden tener PFP normales o casi normales. Por el contrario, los pacientes con debilidad de los músculos respiratorios sin EPI pueden tener un patrón restrictivo, pero por lo general tendrán una capacidad de difusión normal y campos pulmonares claros en la TACAR.^[12]

La broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ayudar a excluir otras causas de opacidades difusas del parénquima pulmonar, como infección y hemorragia alveolar. Esto es particularmente importante en pacientes que presentan un empeoramiento de la función pulmonar después del tratamiento con fármacos inmunosupresores o un rápido deterioro de la función pulmonar.

Tratamiento

El enfoque del tratamiento de la EPI asociada a DM se basa en la gravedad de la insuficiencia respiratoria y la progresión de la enfermedad.

Para pacientes con DM que tienen EPI radiográfica, pero son asintomáticos y tienen reducciones mínimas en los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión, sugere-

rimos un período de observación y evaluación seriada del estado clínico y PFP.

Para pacientes con DM que desarrollen EPI sintomática, recomendamos iniciar glucocorticoides sistémicos o aumentar la dosis si el paciente ya está tomando glucocorticoides para la miositis. La dosis inicial habitual es prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal hasta una dosis diaria máxima de 80 mg. Se pueden usar glucocorticoides intravenosos en dosis altas (por ejemplo, Metilprednisolona 1 gramo al día durante tres días) al comienzo del tratamiento para pacientes con insuficiencia respiratoria inminente debido a neumonitis intersticial rápidamente progresiva.

Los pacientes tienen una alta probabilidad de requerir un segundo agente para controlar la EPI o permitir la disminución gradual de los glucocorticoides. La azatioprina o el micofenolato son los que se utilizan con mayor frecuencia.

Para pacientes con EPI severa y rápidamente progresiva, sugerimos agregar un segundo agente a los glucocorticoides sistémicos en lugar de administrar glucocorticoides solos. Generalmente elegimos inmunoglobulina intravenosa (IGIV), tacrolimus o ciclofosfamida en este contexto.

Para los pacientes que tienen una enfermedad menos grave, pero que no responden a los glucocorticoides y la azatioprina o el micofenolato, sugerimos sustituir uno por otro, o agregar un tercer agente, siendo tacrolimus es una opción alternativa. Además, cuando la EPI es refractaria a los glucocorticoides más otro agente inmunosupresor, se puede añadir rituximab como tercer agente. Alternativamente, se puede agregar IVIG a la terapia con glucocorticoides.

Los pacientes que son positivos para anticuerpos anti-MDA5 pueden presentar una EPI rápidamente progresiva que es refractaria al tratamiento convencional con dosis altas de glucocorticoides, ciclosporina, tacrolimus y ciclofosfamida. A menudo, se necesita una combinación de terapias inmunosupresoras. Para los pacientes cuya enfermedad continúa progresando, las terapias adicionales pueden incluir Rituximab, Tofacitinib ó Basiliximab.

En un estudio pacientes con anticuerpos MDA-5 y EPI fueron tratados con el inhibidor de JAK tofacitinib (5 mg dos veces al día) y se compararon con controles históricos. A los seis meses, la supervivencia en el grupo de tofacitinib (18 pacientes) fue del 100 por ciento; la supervivencia entre los controles históricos, que habían sido tratados de forma variable con glucocorticoides, ciclosporina, micofenolato, ciclofosfamida o azatioprina, fue de 25 de 32 pacientes (78 por ciento, $p = 0,04$). También se observó una mejora en la capacidad de difusión del monóxido de carbono y los hallazgos de la TACAR.

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la cadena alfa (CD25) del complejo receptor de interleucina-2 (IL-2), lo que interfiere con la replicación de los linfocitos T y la activación de los linfocitos B. En una serie de casos de pacientes con DM Amiopática con anticuerpos anti-MDA-5 y EPI rápidamente progresiva a pesar de prednisona, ciclosporina e IGIV, la adición de basiliximab fue seguida de una mejoría en los hallazgos de la TACAR y la función pulmonar en tres de cuatro pacientes. Se desconoce si la mejoría respiratoria en tres pacientes se debió a la adición de basiliximab o al retraso

en la respuesta al tratamiento con prednisona, ciclosporina e IGIV.^[13,14,15,16,17]

En nuestra serie de pacientes, todos fueron manejados en primera línea con corticoterapia, seguidos por una segunda línea de tratamiento, 3 de 7 recibieron Rituximab y otros 3 de 7 recibieron algún inmunosupresor como segunda línea. 4 de los 7 paciente con Anti-MDA5 positivos desarrollaron algún tipo de neumopatía intersticial, de los cuales 3 de ellos progresaron a EPI rápidamente progresiva de los cuales todos fallecieron a pesar de los esfuerzos terapéuticos.

REFERENCIAS

- Long K, Danoff SK. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):561-572.
- Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis-challenges in diagnosis and management. *J Transl Autoimmun*. 2019 Oct 8;2:100018.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824.
- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, Hirani N, Hubbard R, Lake F, Millar AB, Wallace WA, Wells AU, Whyte MK, Wilsher ML; British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008 Sep;63 Suppl 5:v1-58.
- Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, Sun L. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1316-24.
- Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Tincani A, Selmi C, Chan JY, Chan EK, Satoh M, Franceschini F. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6):891-7. Epub 2014 Aug 15.
- Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Is Associated With Rapidly Progressive Lung Disease and Poor Survival in US Patients With Amyopathic and Myopathic Dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):689-94.
- Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, Humbert M, Couderc LJ, Wallaert B, Cadranel J. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008 Jan;63(1):53-9.
- Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, Kuwana M. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):2193-200.
- Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 2016 Jul;280(1):8-23.
- Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, Nakazono T, Satoh T, Fukuno Y, Aragane N, Tada Y, Koarada S, Ohta A, Nagasawa K. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008 Feb;35(2):260-9.
- Morganroth PA, Kreider ME, Okawa J, Taylor L, Werth VP. Interstitial lung disease in classic and skin-predominant dermatomyositis: a retrospective study with screening recommendations. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):729-38.
- Catoggio LJ, Soriano ER, Rosa JE. Tratamiento y pronóstico [Treatment and prognosis]. *Reumatol Clin*. 2009 Nov;5 Suppl 3:35-9. Spanish.
- Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, Devulder B, Herson S, Levesque H, Courtois H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec 15;47(6):614-22. doi: 10.1002/art.10794. PMID: 12522835.
- So H, Wong VTL, Lao VWN, Pang HT, Yip RML. Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul;37(7):1983-1989.
- Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):291-293.
- Zou J, Li T, Huang X, Chen S, Guo Q, Bao C. Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1591-3.

Después del grado... ¿Qué?



PASCUAL MARTÍNEZ

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

Suelen ser habituales en estas fechas las consultas del alumnado universitario sobre la posibilidad de realizar TFG/TFM, prácticas externas o cómo acceder a la formación sanitaria especializada, cuyos últimos cambios legislativos han generado un gran revuelo en las últimas semanas.

Desconociendo lo que ha sucedido en el resto de las áreas, la sensación de un interés creciente por la Inmunología ha sido tanto mía como de colegas de nuestra área de conocimiento. Posiblemente este efecto haya sido por la pandemia, pero probablemente este efecto ha venido para quedarse, pues de la noche a la mañana, y pasando por la tarde, se ha puesto de manifiesto la importancia de la Inmunología. Noches, mañanas y tardes donde hemos visto y escuchado Inmunología a través de colegas de la SEI en todos los medios, de todas las maneras posibles y a todos los niveles educativos. El esfuerzo de todos los profesionales, especialmente el de colegas de la SEI, ha sido reconocido en múltiples ocasiones, siendo la última el galardón para la **Dra. Margarita del Val** y el **Dr. Alfredo Corell** de los **Premios CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica**. Han puesto un/a inmunólogo/a en todas las vidas.

Hemos visto como la Inmunología ha sustituido las conversaciones sobre deporte y otras cuestiones políticas que vuelven paulatinamente a las portadas, "afortunadamente". Pero ese efecto ha hecho algo de mella

en el alumnado. La Inmunología está de moda y el futuro pasa obligatoriamente por la formación especializada en Inmunología. Ha quedado patente que la formación universitaria, sanitaria e investigadora van de la mano, y vienen muchos universitarios que van a querer realizarla en los próximos años. Es importante no relajar ese interés y **ofrecer una formación continua y especializada** donde los inmunólogos sigan haciendo lo que han hecho siempre, lo que se ha visto en los últimos 16 meses, ayudando a salvar vidas.

En estos momentos existen en España dos Másteres Oficiales y uno Universitario que ofrecen dicha formación.

El **Máster Oficial en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular**, en la Universidad de Granada, coordinado por la Dra. María Teresa Cabrera Castillo.

Su programa consta de 12 asignaturas de 4 créditos, de las que el estudiante tendrá que cursar 9, que incluyen: Activación y Muerte Celular en el Sistema Inmunohe-matopoyético; Autoinmunidad; Avances en Biomedicina; Bases de Investigación en Inmunología; Células Madre, Proliferación y Diferenciación Celular; Genes Del Sistema Inmunitario; Inmunodeficiencias e Inmunoterapia; Inmunología Regional; Inmunología Tumoral; Metodología en biología Molecular y Celular; Neuroinmunología; Oncología Molecular y un trabajo fin de máster / investigación de 24 créditos.

El Máster en Investigación y Avances en Inmunología Celular y Molecular es un Máster oficial de la Universidad de Granada. Está orientado a formar a profesionales de Ciencias de la Vida y la Salud en la investigación básica y aplicada dentro del área de Inmunología. El Máster tiene 60 créditos ECTS, 36 teóricos y 24 prácticos para la realización de un trabajo de investigación científica tutelada (TFM). En la parte teórica los investigadores especialistas en distintas áreas de investigación en Inmunología muestran los aspectos más relevantes de cada disciplina, las técnicas y los avances más destacados relacionados con la investigación en Inmunología. Nuestros estudiantes adquieren también habilidades de trabajo práctico en todas las materias, centrado en la lectura y comentario de artículos de investigación, exposición oral y escrita de este trabajo. Los artículos objeto de estudio son investigaciones prestigiosas y recientes, por lo que la materia sobre la que trabajan se mantiene constantemente actualizada. Un aspecto muy importante en nuestro programa es enseñar a los estudiantes como la buena investigación lleva a un avance en el conocimiento del funcionamiento del sistema inmunitario y de sus patologías.

Para la realización del Trabajo Fin de Máster los estudiantes se integran desde el principio en un grupo de investigación, donde participan en todas las actividades del grupo, desarrollo de experimentos, reuniones, seminarios o cursos asociados, permitiendo así una integración completa en el proceso de investigación. El programa cuenta con grupos de investigación de la UGR y de otros centros de prestigio sitos todos en el Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, entre los principales, el Centro Genyo y el Instituto Lopez Neyra del CSIC, donde el estudiante puede desarrollar este trabajo. Por otra parte, se puede realizar en otros laboratorios de institutos de investigación o empresas no pertenecientes a la UGR.

María Teresa Cabrera Castillo

Página Web Oficial: [Enlace](#)

El **Máster Oficial de Inmunología Avanzada**, de la Universidad Autónoma de Barcelona y la Universidad de Barcelona, coordinado por el Dr. Jorge Lloberas.

Este Máster permite realizar dos especialidades, Inmunobioteecnología e Investigación o Inmunología Médica. Ambas especialidades comparten asignaturas de 2,5 créditos ECTS, y son Anatomía del Sistema Inmunitario; Activación y Transducción de Señales; Regulación de la Respuesta Inmunitaria; Inmunogenética; e Inmunopatología, ofertadas en inglés, y las asignaturas prácticas de Anticuerpos; Citometría de flujo; y Técnicas avanzadas en Inmunología, en castellano.

La especialidad de Inmunobioteecnología e Investigación (15 créditos ECTS) engloba las asignaturas de

Vacunas y Tecnologías Convergentes; Inmunomanipulación Experimental; Inmunofarmacología; y Modelos animales en la investigación en Inmunología, todas ellas impartidas en castellano. La especialidad en Inmunología Médica (15 créditos ECTS) engloba Autoinmunidad; Inmunodeficiencias y SIDA, en inglés, y Neuroinmunología; Inmunohematología y trasplante; y Alergia, en castellano. Ambas especialidades contienen un módulo de Seminarios externos y el Trabajo Fin de Máster de 25 ECTS.

El MIA, de 60 ECTS, está diseñado para realizarlo en un curso, aunque existe la posibilidad de hacerlo en dos. Esta es la opción más adecuada para aquellas personas que trabajan.

El Máster en Inmunología Avanzada (MIA) es un máster compartido por las dos universidades más grandes de Cataluña como son la Universidad de Barcelona y la Universidad Autónoma de Barcelona. La potencialidad de los conocimientos que se vertebran en este máster abre un gran abanico de posibilidades en diferentes ámbitos de estudio: las actividades relacionadas con el conocimiento del sistema inmunitario, sus componentes celulares y moleculares, los procesos funcionales y las interacciones celulares y moleculares dentro de las estructuras anatómicas y la fisiología general. Los cuatro ámbitos en los que se desarrollan estos conocimientos son: Investigación y docencia, Biotecnología, Medicina i Veterinaria.

El máster tiene como objetivo ser un referente de calidad, reuniendo al 90% de los docentes en inmunología del área metropolitana de Barcelona. Además, genera sinergias entre todos los núcleos docentes vinculados a la inmunología en universidades de esta área y del resto de Cataluña, hospitales e institutos de investigación de máximo prestigio donde los alumnos realizan su TFM (IDIBAPS, IDIBELL, CRESA, ISGlobal, CRG, IBB, IGTP, VHIO, VHIR, IRSiCaixa, y hasta 30 centros más). Se establecen convenios con empresas biotecnológicas del área de Barcelona lo que ofrece más opciones de profesionalización de los estudiantes egresados. Este impulso de sinergia también recibe el apoyo de organizaciones profesionales clave, tales como la Sociedad Catalana de Inmunología o la Sociedad Española de Inmunología.

Otro indicativo de la calidad del MIA es su participación en el Máster Erasmus Plus en Vacunología (LIVE) coparticipado junto a las Universidades de Lyon, Saint Étienne y Amberes, y financiado por la EACEA. La capacidad formativa del MIA y las oportunidades que abre a nivel académico, de las administraciones, y en el mundo empresarial supone tener índices de empleabilidad cercanos al 85% a un año tras la finalización del curso, llegando al 93% a los tres años (datos a 2020).

Jorge Lloberas Cavero

Página Web Oficial: [Enlace](#)

Finalmente, el **Máster Universitario de Investigación en Inmunología**, de la Universidad Complutense de Madrid, coordinado por la Dra. María José Recio Hoyas.

La estructura del Máster, con un primer módulo dirigido a la formación básica y fundamental en investigación en inmunología y un segundo módulo de inmunología avanzada contribuye a proporcionar una formación integral en investigación en inmunología.

Este Máster consta de 60 ECTS, distribuidos en una estructura mixta de módulos y materias. En el primer módulo de Inmunología Fundamental, de carácter obligatorio, los estudiantes tienen que cursar 24 ECTS de seis asignaturas: Inmunología Celular y Tisular (3

ECTS); Inmunología Molecular (3 ECTS), impartida en castellano y en inglés; Inmunotecnología (6 ECTS); Interacción Patógeno/Inmunidad (3 ECTS), impartida en castellano y en inglés; Inmunología Humana y Clínica (6 ECTS) y Modelos Animales en Inmunología (3 ECTS).

En el segundo módulo de Inmunología Avanzada, de carácter obligatorio, los estudiantes tienen que cursar 6 ECTS, entre las siguientes asignaturas, todas de 3 ECTS: Neuroinmunología, Inmunonutrición, Inmunoterapia del Cáncer e Inmunopatías, Fisiopatología del Complemento y Trasplante: Inmunología y Genética. Finalmente, la parte práctica/investigación es el Trabajo Fin de Máster con 30 créditos ECTS.

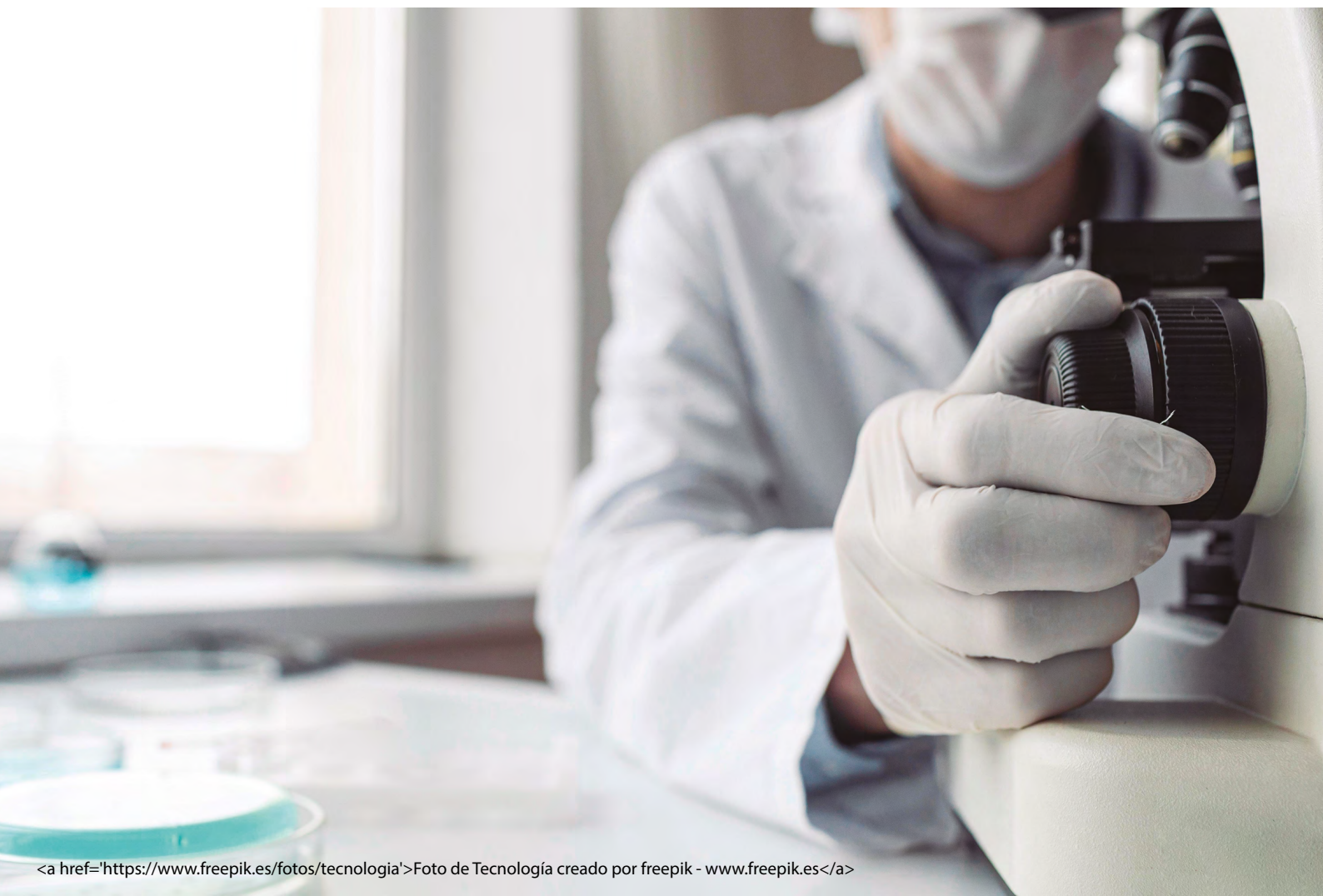
El Máster en Investigación en Inmunología es un Máster oficial de la Universidad Complutense de Madrid. El programa está dirigido a licenciados o graduados en un título relacionado con las Ciencias Biomédicas y con interés en orientar su formación investigadora en Inmunología. La estructura del Máster, con un primer módulo dirigido a la formación básica y fundamental en investigación en inmunología y un segundo módulo de inmunología avanzada en el que el estudiante podrá especializarse en alguna de las áreas más importantes de la Inmunología Clínica, contribuye a proporcionar una formación integral en investigación en inmunología. El profesorado del Máster está integrado por investigadores expertos en las distintas áreas de investigación en inmunología que muestran los últimos avances en el campo de la inmunología. En la parte práctica, el Trabajo Fin de Máster ofrece a los alumnos la posibilidad de extender su experiencia en los laboratorios poniendo en práctica los conocimientos adquiridos en el resto de asignaturas de Máster. Existen numerosos convenios (ver enlace) con centros públicos y privados de reconocido prestigio internacional donde el estudiante puede realizar el TFM e integrarse completamente en un grupo de investigación.

Este Máster Universitario ofrece una formación inmejorable para aquellos estudiantes interesados en la realización de un Doctorado en Biomedicina y/o Inmunología. Además, la formación especializada adquirida mejorará la empleabilidad de los estudiantes egresados y les permitirá incorporarse como investigadores en grupos de investigación pertenecientes a instituciones tanto públicas como privadas, incluyendo universidades, institutos de investigación sanitaria, hospitales y departamentos de I+D+i de empresas del sector farmacéutico y biotecnológico.

María José Recio Hoyas

Página Web Oficial: [Enlace](#)

[Enlace convenios: Convenios](#)



Asociación Basada en la Lucha de los Alérgicos Alimentarios – ABLAA Valladolid



PAULA GUTIÉRREZ

Secretaria de ABLAA

Asociación Basada en la Lucha de los Alérgicos Alimentarios (ABLAA) es una entidad sin ánimo de lucro constituida el 27 de marzo de 2017 en Valladolid, única asociación de pacientes alérgicos a alimentos en Castilla y León.

La asociación nace de la mano de madres y padres de niños y niñas alérgicos alimentarios así como de personas adultas alérgicas alimentarias, que, tras poner en común las situaciones con dificultades que vivían en el día a día, vio la necesidad de formar una asociación que agrupara a personas alérgicas, así como de personas que desearan apoyar la causa, para tratar temas que afectan a este colectivo e intentar ponerles solución, por ello nuestros fines se resumen en asesorar e informar a las personas alérgicas a alimentos, familiares y entorno; concienciación en el ámbito social de las personas alérgicas para promover su integración; difusión de información sobre las alergias alimentarias para dar a conocer la realidad de las personas alérgicas alimentarias y reivindicar los derechos de las personas alérgicas a alimentos.

Con estos objetivos, durante cuatro años hemos llevado a cabo las siguientes actuaciones:

Charlas

Realizamos charlas informativas sobre la alergia. Un acercamiento práctico para entender la alergia, reconocerla, prevenirla y actuar en caso de reacción alérgica, así como conocer la reacción anafiláctica y la adrenalina. Estas charlas son ofrecidas tanto en centros escolares, como en otros ambientes como la Universidad de Valladolid, con una charla a futuros profesores, o el Hospital Clínico de Valladolid para personal sanitario.

Recientemente hemos comenzado otro tipo de charlas para abarcar temas que también tienen un papel importante en esta patología, como la última jornada celebrada sobre las implicaciones emocionales de la alergia alimentaria en colaboración con el Colegio de Psicología de Castilla y León.



Charla en el Hospital Clínico de Valladolid impartida a profesionales sanitarios por la Dra. Marianela Marcos Temprano.

Eventos

Los eventos realizados en estos años han tenido dos objetivos fundamentales, estar en contacto directo con personas alérgicas y acercar a personas no alérgicas a esta patología.



Charla con los socios en el I Encuentro ABLAA.

Esto lo hemos conseguido con el I Encuentro ABLAA en el que organizamos una jornada de actividades con nuestros socios y con las Galas de Baile, abiertas a todo el público.



Actividades infantiles en el I Encuentro ABLAA.

Difusión de información



Cartel promocional del segundo vídeo del proyecto "El día a día con alergia alimentaria" para concienciar sobre las trazas de alérgenos y hasta que punto puede afectar a nivel social.

A través de las redes sociales difundimos información sobre las alergias, sus consecuencias, formas de actuación y de prevención.

Con proyectos propios como "El día a día de la alergia alimentaria", una serie de tres vídeos cuyo objetivo es acercar a la población general información sobre la alergia de forma entretenida.

Gracias a colaboraciones como, por ejemplo, con la Fundación de Seguridad Alimentaria, hemos podido acercarnos al sector HORECA (Hoteles, Restaurantes y Cafeterías) y contar nuestras experiencias y dificultades como personas alérgicas alimentarias.

Medios de comunicación locales también se han hecho eco de nuestra labor dándonos voz ya sea por radio, periódicos o televisión.

Aprovechamos la Semana Mundial de la Alergia para lanzar campañas y realizar colaboraciones con otras asociaciones de alergias del territorio español o con personajes públicos. Este año se celebra del 13 al 19 de junio y está enmarcada en la anafilaxia, por ello lanzaremos un vídeo con nuestros socios y con la colaboración del inmunólogo Alfredo Corell y los grupos de música Celtas Cortos y Happening, así como podréis ver la Cúpula del Milenio y el Ayuntamiento de Valladolid iluminados en azul (color de la alergia alimentaria) el 19 de junio.



La Cúpula del Milenio iluminada en 2019 por la Semana Mundial de la Alergia.

Colaboraciones en apoyo directo a las personas alérgicas

Queremos poner nuestro granito de arena en el día a día de las personas alérgicas por ello nos vamos uniendo con otras entidades para ofrecer algunos beneficios como, por ejemplo, descuentos en tiendas especializadas de alimentación para alergia e intolerancias como son La Tienda del Alérgico en Valladolid y la Despensa de Aitana en formato online, o descuentos en servicios psicológicos y de nutrición en Mas Sanamente Psicología.

Reuniones con organismos públicos

Nuestros objetivos para conseguir mejores prácticas en cuanto a las alergias nos han hecho pasar por diferentes organismos. En la Gerencia Regional de Salud pudimos poner en común nuestras inquietudes en cuanto a los comedores en hospitales, problemas de abastecimiento de la adrenalina o los alérgenos en medicamentos.

En 2018 elaboramos una Guía de prevención y actuación de alergias alimentarias para los colegios que ofrecíamos a nuestros socios, pero en 2019 gracias a la Dirección General de Innovación y Equidad Educativa y CREECYL

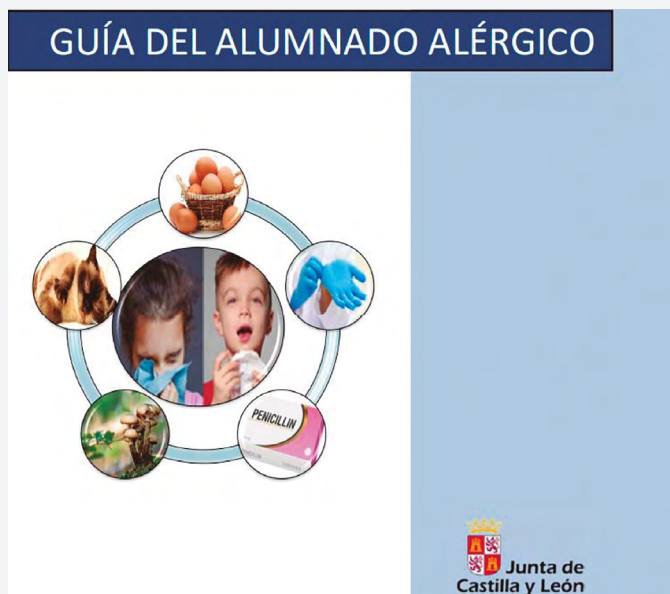
podimos colaborar para que saliera adelante la Guía del alumnado alérgico, una guía pública de buenas prácticas para todos los profesionales de educación y que desde la Junta de Castilla y León se informó a los centros educativos. También en este año salió la ORDEN (EYH/315/2019) por la que se regulan medidas dirigidas al alumnado escolarizado en centros educativos sostenidos con fondos públicos de la Comunidad de Castilla y León que presenta necesidades sanitarias o socio sanitarias.

Todavía queda mucho por hacer

Día a día seguimos colaborando, en reuniones y pensando posibles actuaciones porque aún tenemos muchos frentes que abarcar:

- Parte de la población todavía no entiende lo que es convivir con una alergia alimentaria por lo que se siguen viviendo muchos episodios de discriminación y falta de empatía, así como una falta de conocimiento sobre la alergia y sus consecuencias aumentando el peligro en algunas situaciones.
- Todavía no es obligatorio la declaración de trazas en alimentos envasados, tenemos numerosas alertas alimentarias en las que, en lotes de productos, existe una contaminación real de alguno de los alérgenos declarados y seguimos encontrando algunas empresas que, tras ser consultadas, se puede ver una falta de control absoluta de los ingredientes, trazas y contaminación.
- Medicamentos, productos corporales e, incluso, materiales escolares, siguen sin estar obligados a declarar sus ingredientes, excepto lactosa o gluten en el caso de medicamentos, lo que crea una gran inseguridad para las personas alérgicas.
- En el ámbito sanitario existen algunas deficiencias como los comedores de hospitales o el conocimiento de la anafilaxia y su tratamiento.

Todavía queda mucho por hacer, pero también creemos que se ha avanzado mucho en los últimos años y estamos en el buen camino para que la alergia sea reconocida, estar más seguros y no ser excluidos.



Portada de la Guía del Alumnado Alérgico.



CIF. G47770003

C/ San Lorenzo N°9, 1º Izquierda

47001 Valladolid (Valladolid)

983332742-644784261



I Edición de los premios CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica



Margarita del Val y Alfredo Corell, inmunólogos y miembros de la SEI, galardonados en la I edición de los Premios CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica



JOSÉ RAMÓN REGUEIRO

Catedrático de Inmunología de la Universidad Complutense de Madrid
ExPresidente de la SEI (2012-2016)

Premiados con fundamento

Estaba viendo ayer 26 de junio de 2021 la cadena 24 h cuando leo en la cinta informativa que corre siempre debajo que los inmunólogos NO aprueban quitar la mascarilla, como es natural, ya que el % de inmunizados sigue siendo insuficiente. ¡Es la traca, jamás pensé que fuéramos a tener tanto peso como colectivo!!!

Esta transición desde 2019, en que si preguntabas a alguien por la calle que qué era una inmunóloga (porque, por cierto, la mayoría son mujeres) te miraban con cara rara, a 2021 en que reconvenimos al mismísimo gobierno de la nación y las televisiones nos hacen caso ha sido en buena medida por la frenética actividad de la SEI (liderada por África primero y luego por Marcos), que percibió muy pronto la necesidad del gran público de información veraz sobre la pandemia, y de dos miembros de la SEI que

han hecho de la divulgación su seña de identidad, Alfredo Corell y Margarita del Val, flamantes Premio CSIC-Fundación BBVA de Comunicación Científica en la categoría de investigadores junto a dos microbiólogos (JA López Guerrero I López Goñi) y un epidemiólogo (A Trilla). De hecho entre las actividades de la Semana de la Ciencia durante años yo mismo he impartido una breve clase que se titulaba "¿Para qué sirve una inmunóloga?", algo ahora completamente innecesario.

Conocí a Alfredo en los 80, como becario y luego Jefe Adjunto en Inmunología del Hospital 12 de Octubre, y me une a él una amistad de largo alcance. Puedo compartir que ya entonces divulgaba: conservo un dibujo que quizá él recuerde que se llamaba proyecto Xanadú, un diagrama bien bonito de cómo abordar el estudio de una immuno-

deficiencia que resultó ser la primera del linaje T que se describió. Compartimos varias publicaciones de esa época, la transición para mí entre el hospital y la UCM. Luego volvimos a encontrarnos en libros como el de Inmunología desde 2010 (Ed. Médica Panamericana, 5ª edición a punto de salir) o el de Inmunogenética de África (Ed. Síntesis, 2018) y en proyectos de innovación educativa como Inmunomedia entre 2011 y 2018, que incluía las inmunopíldoras, algunas de las cuales grabé en Valladolid. Pero su salto a la fama ha venido sin duda con su participación en prime time en la tele, donde ha conseguido desplazar a los tertulianos, que suelen hablar sin conocimiento, y captar la atención de los espectadores logrando el difícil sortilegio de conjugar entretenimiento con rigor. Felicidades, Alfredo, y gracias. Yo sí creo en la divulgación y sé que es un arte.

Conocí a Marga en 2012, cuando entré en la Junta Directiva de la SEI de la que ella era efficacísima Secretaria. Nos tenía a todos bien firmes, algo raro de conseguir de inmunólogos de hospital (¡alguno no aguantó la presión, jaja!). Ya entonces tenía ese tono paciente pero firme de quien

sabe que tiene razón, y su gestión no pudo ser mejor. Pero de aquellos años recuerdo con especial cariño su invitación a Ciencia con Chocolate, un divertido ejercicio divulgativo en la Chocolatería Valor de Ibiza en el que se hablaba para legos (buena parte familiares que se compadecían de nosotros) de ciencia en general y de inmunología en particular. Marga ya tenía entonces el virus de la divulgación en la sangre, nunca mejor dicho sobre una experta en virus y vacunas. A menudo íbamos a sus actos en Pubs (Pint of Science, Moe Club) o agencias de viaje (Pangea). De entonces es también mi contacto con José Antonio López, otro de los premiados, que nos llamaba a la radio o la tele para hablar de inmunología. Eso activó en mí la necesidad de explicar "para que lo entienda un niño de 3 años" asuntos bien complejos como las funciones de los linfocitos. Esas presentaciones siguen siendo útiles, como cuando fui a la cárcel de Meco o Valdemoro para la ONG Solidarios, un atrevimiento que resultó un éxito. Felicidades, Marga, y gracias. Yo sí creo en la divulgación y sé que es un arte.

Vuestro éxito es el de la SEI, enhorabuena a ambos.



ÁFRICA GONZÁLEZ

Catedrática de Inmunología, CINBIO, Universidad de Vigo
ExPresidenta de la SEI (2016-2020)

Inmunopower

La Inmunología nunca había tenido tanta presencia en la sociedad, gracias a la labor de diversos miembros de la SEI durante esta pandemia, en especial a Margarita del Val y Alfredo Corell, que han recibido el premio de BBVA-CSIC en su primera edición, junto a otros investigadores muy destacados.

Su presencia en los medios, su gran capacidad didáctica y clara, su rigor, generosidad y dedicación constante, les ha llevado a ser las caras más visibles en esta pandemia; pero ambos llevan años divulgando la ciencia a través de distintos formatos y estilos.

Marga, has destacado por tu rigor, seriedad y realismo. Has sido una voz sensata en esta pandemia, con vaticinios que se han ido cumpliendo sin excepciones. Esa llamada a la prudencia, el ser la voz crítica, firmante de la carta solicitando una comisión independiente para analizar la gestión de la pandemia, coordinando la plataforma del CSIC; has mostrado la cruda realidad de lo que estábamos viviendo. También has difundido la labor desarrollada por los grupos del CSIC en las nuevas vacunas, coordinas un máster sobre pandemias en colaboración con la UIMP, como docente participas en los cursos de

verano organizados por la SEI, y miles de cosas más.

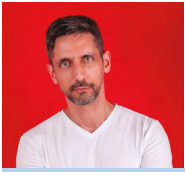
Gracias Marga por ser una referente y por tu buen hacer.

Alfredo, eres un maestro en enseñar la Inmunología de otra manera, con una gran capacidad de innovación, pionero en nuevas tecnologías de aprendizaje como las minipíldoras, libros académicos, charla donde motivas a toda la audiencia a aplaudir, docente en cursos de verano de la SEI y recibiste el premio como mejor profesor Universitario a nivel nacional. Ahora con la pandemia, la sociedad está conociendo, con los personajes de la guerra de las galaxias, todos los componentes del sistema inmunitario y cómo se coordinan para actuar. Tus bolitas-virus, pinzas-anticuerpos, cajas-células, no se olvidarán.

Gracias Alfredo por llegar al público, por acercar la Inmunología de una forma amena y divertida.

Es un orgullo poder contar en nuestra sociedad con personas tan entregadas como vosotros, que lleváis en vuestro ADN la capacidad de transmitir y haceros escuchar.

Enhorabuena Marga y Alfredo por este premio tan merecido y muchas gracias por haber ayudado a colocar a la Inmunología en la posición que se merece.



EDUARDO LÓPEZ-COLLAZO

Director Científico del IdiPAZ, Hospital Universitario La PAZ

Inmunólogos cual “estrellas del pop”

La divulgación ha sido una labor poco reconocida en el ámbito científico, tal es así que apenas aparece como elemento de evaluación curricular en las convocatorias competitivas. Sin embargo, la pandemia ha venido para, entre otras cosas, provocar un cambio radical en este sentido. La sociedad, los medios de comunicación y los científicos nos hemos percatado de su crucial importancia.

Muchos han sido los rostros de investigadores que han devenido populares por sus constantes apariciones en redes sociales y programas informativos. Entre ellos, dos de nuestros socios. Hablamos de Margarita del Val y Alfredo Corell.

Margarita, quien todos conocemos es investigadora científica del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), ha sido una estudiosa de la respuesta inmune frente a patógenos en modelos animales, representó a España en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y desde 2002 es asesora tanto de este organismo como de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). A raíz de la irrupción del COVID-19, se ha convertido en referencia para la sociedad por sus constantes apariciones en todo tipo de formato informativo. Sus recomendaciones y análisis han sido difundidos ampliamente por su rigurosidad científica y claridad. Esta investigadora forma parte del Comité de Expertos Asesor en Vacunas de la Comunidad de Madrid y es coordinadora de la Plataforma Salud Global del CSIC.

Por su parte, Alfredo es catedrático de Inmunología de la Universidad de Valladolid. Compagina la investigación con la docencia y la divulgación, tres facetas que ha combinado investigando en innovación docente. Su labor como divulgador lo ha llevado a ser uno de los científicos más reconocible por la sociedad. Ha destacado por su peculiar forma de explicar complicados conceptos de inmunología usando maquetas de fabricación propia. A menudo interviene en los informativos de canales nacionales, locales y autonómicos. Ha colaborado con periódicos impresos y digitales nacionales y autonómicos, y participa asiduamente en plataformas de desmentidos de bulos sobre salud en Maldita.es, Salud sin Bulos y Newtral.

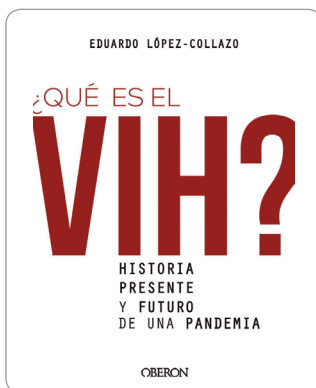
Es un placer para nosotros saber que ambos han sido recientemente galardonados con el premio de Comunicación Científica que otorga el binomio CSIC-Fundación BBVA junto a los investigadores José Antonio López Guerrero, Ignacio López-Goñi y Antoni Trilla y los periodistas de Materia. Esta distinción viene a coronar una labor seria y tenaz de nuestros socios quienes, con estilos muy diferentes, han impregnado de rigurosidad los medios de comunicación. Es el deseo de la Sociedad Española de Inmunología que se mantenga esta tendencia de información científica contrastada y no se impongan los titulares agresivos sin fundamento que confunden y generan desconcierto en la población. Personalmente, admiro el trabajo que han realizado Alfredo y Margarita y me provoca satisfacción cuando, como si de estrellas del Pop fueran, son dianas de halagos y solicitudes de “selfies” en su vida cotidiana. Mis felicitaciones.

Para aprender de pandemias previas: ¿Qué es el VIH?



ALFREDO CORELL

Catedrático de Inmunología
Vicerrector de Innovación Docente y Transformación Digital de la Universidad de Valladolid



SINOPSIS

“El VIH apareció con cara de sida en los ochenta para arrebatarnos la vida a millones de personas. Al principio todo fue confuso. Se le llegó a llamar cáncer gay por su prevalencia en la población homosexual masculina. Mucho se ha escrito de su impacto en ciudades cinematográficas como San Francisco y Nueva York, más otras muchas fueron diana del virus. ¿Qué pasó en La Habana? ¿Y en Madrid? ¿Cómo se afrontó la aparición de aquello? Afortunadamente, la ciencia entró en escena y la pandemia se transformó en una enfermedad crónica, aunque no curable. Hoy hablamos de personas VIH positivas, pero apenas de sida; son cosas distintas.”¹

El libro ¿qué es el VIH? de Eduardo López-Collazo es el segundo de una trilogía que intenta responder a la pregunta ¿qué es? en las que aborda temas relacionados con la inmunidad como son el cáncer, el VIH y la sepsis.

En esta segunda entrega, Eduardo narra la historia de la primera pandemia de la era tecnológica (la segunda la estamos viviendo aún en la actualidad) desde sus inciertos inicios, las primeras investigaciones, la carrera por el diagnóstico y el establecimiento del agente causal, los avances terapéuticos, y todas las incertidumbres y estigmas que anduvieron por el camino. Se establece la acción en ciudades tan diversas como La Habana, Madrid, Londres o San Francisco y aborda los diferentes hitos que se fueron logrando, en las diferentes etapas y a lo largo de los casi 40 años transcurridos desde su inicio. Además, el estilo narrativo utiliza un impecable lenguaje, muy desvestido de jerga y tecnicismos, que hace asequible el texto a una gran variedad de públicos.

Hay varias narraciones paralelas, intercalando las historias de personajes reales (con nombres ficticios) que nos permiten empatizar con lo que iba ocurriendo. Que nos permiten entender como es esta enfermedad, que no excluyó a géneros ni a clases sociales y se expandió como la pólvora por todo el mundo. Los últimos capítulos se entretienen en desgranar cómo debemos seguir todavía con las defensas muy altas para prevenir esta infección y como algunas situaciones muy actuales, como las fiestas de chem-sex, pueden poner en riesgo de sufrir el VIH todavía a muchos jóvenes.

¿Qué es el VIH? Arranca con un adolescente cubano escuchando en el telediario como han muerto los primeros hombres homosexuales en la “Isla de las Metáforas”. Eduardo narra la historia en primera persona, desde Cuba en los años 80, hasta su etapa en España, cuando ya como investigador de prestigio, intenta una y otra vez conseguir fondos para investigar sobre el VIH/SIDA, establece diferentes colaboraciones y soli-

cita proyectos, pero no consigue fraguar de modo estable y continuo este reto. Son especialmente interesantes los capítulos dedicados a todo el desarrollo que se ha obtenido en la mejora de las terapias anti-retrovirales y las explicaciones de cómo una enfermedad mortal se ha convertido en una patología crónica, sin graves secuelas secundarias fruto de la medicación. Debate los problemas de una futura vacuna y por qué no se ha conseguido antes. Y plantea los cambios que realiza un científico en su carrera, como consecuencia de los cambios en el conocimiento. Así acaba aceptando la utilidad sanitaria y emocional del uso de la Prep (terapia pre-exposición)

tan debatido en los últimos años. También, atisbamos entre sus líneas, el arranque de la vacuna MOSAICO, que en este momento está arrancando el reclutamiento de pacientes para la fase III de los ensayos clínicos.

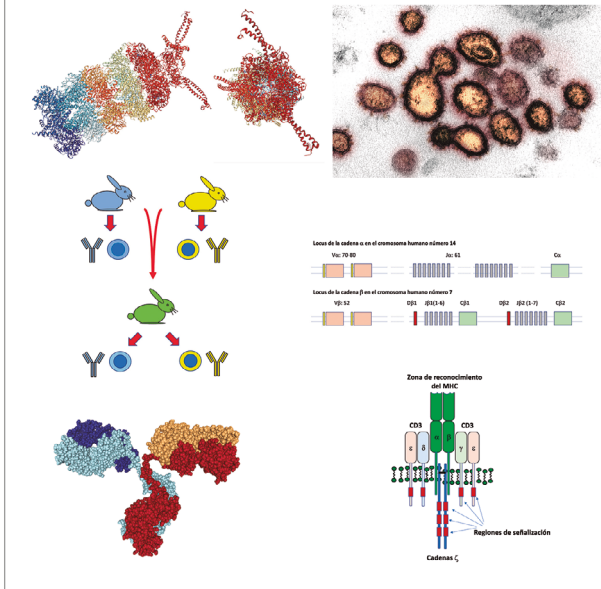
El director del IdiPaz a través de estas páginas nos ayuda a entender qué es el VIH, cuándo se transforma en SIDA, cómo se descubrió, qué ocurrió en La Habana, cómo apareció en Madrid, qué hacer para prevenirlo, cuál es el presente y hacia dónde apunta el futuro. Consigue que todo el texto fluya, que tengas ganas de leer los capítulos, breves pero intensos. Consigue el ritmo de una novela, en la que además, aprendes.



El Dr. López-Collazo presentando el libro en junio de 2021 en el ARN culture and bussines Pride, Santa Cruz de Tenerife.

- 1 López-Collazo, Eduardo. "¿Qué es el VIH?: Historia, presente y futuro de una pandemia". Editorial Oberón, Madrid 2020.

Tus defensas frente al coronavirus



“Vamos a comenzar con una importante aclaración: el sistema inmunitario no funciona solo cuando sufrimos una infección y caemos enfermos, funciona en todos los momentos del día y de la noche y, cuando lo hace bien, evita que suframos infecciones y otras enfermedades.” Así comienza Jorge Laborda su libro Tus defensas frente al coronavirus. Una breve introducción al sistema inmunitario. Y lo demuestra contándonos, a lo largo de sus más dos centenares de páginas, cómo funciona el sistema de defensa que todos nosotros llevamos incorporado. Lo hace con una información rigurosa que, para hacerla comprensible, apoya con imaginativos ejemplos en los que no faltan asaltos al castillo de nuestra piel, defensas venenosas, señales de alarma, armas sofisticadas, guerreros de élite o sacrificios en aras de la supervivencia del organismo. Todo ello para explicar la existencia y el cometido de los verdaderos guerreros que componen nuestro sistema de defensa corporal, unas células especializadas que serían la envidia de cualquier ejército de élite: macrófagos, linfocitos B o TH1, T CD8, Th17, células memoria, células dendríticas, etc.

Después de presentar a las células que nos defienden, Jorge explica cómo el sistema inmune organiza la estrategia que permite a estas células atacar, no solamente a los invasores, sino a aquellas células propias que, por haber sido infectadas tal vez por un virus, pueden convertirse en un peligro para las demás, todo ello minimizando los daños colaterales inevitables en cualquier enfrentamiento

Reseña del libro "Tus defensas frente al coronavirus" por Jorge Laborda

bélico, sin importar a qué escala se produzca. Una estrategia que, para hacerla comprensible, Jorge nos presenta en forma de una extraña tribu, la tribu de los Carasbuenas, cuyos componentes son sordos y ciegos, pero se las ingenian para luchar eficazmente contra sus enemigos.

Así, capítulo a capítulo, Jorge Laborda pone a nuestro alcance cuestiones que, de otra forma, escaparían a nuestra comprensión, no porque seamos menos listos, sino porque nos faltan los conocimientos básicos especializados que los expertos en cualquier materia se ven obligados a adquirir a lo largo de su vida.

Jorge Laborda reconoce que no es un libro escrito ahora, a raíz de los acontecimientos recientes provocados por la pandemia del virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19. En realidad, se trata de un trabajo de más de tres años dedicado a divulgar cómo funciona nuestro sistema inmunitario, la pieza clave para luchar contra cualquier infección, sea provocada por bacterias, hongos o virus. Los recientes acontecimientos han servido, confiesa el autor, para darle el último empujón a la obra, una obra básica para entender lo que está sucediendo.

En el último capítulo del libro, aprovechando todos los conocimientos adquiridos sobre nuestro sistema de defensa, aborda la situación actual y afronta algunas de las cuestiones que planteadas por la pandemia ¿Qué es la enfermedad COVID-19? ¿Cómo ha saltado el virus la barrera de las especies hasta llegar a nosotros? ¿Qué dificultades tiene la búsqueda de una vacuna? ¿Por qué algunas personas son gravemente afectadas por el virus SARS-CoV-2 y otras no sufren síntomas?

La divulgación del Sistema Inmunitario no ha quedado en este libro, Jorge Laborda ha ampliado nuestros conocimientos con una serie de entrevistas que se publican en el podcast *Hablando con Científicos* de *CienciaEs.com*.

Angel Rodríguez Lozano.

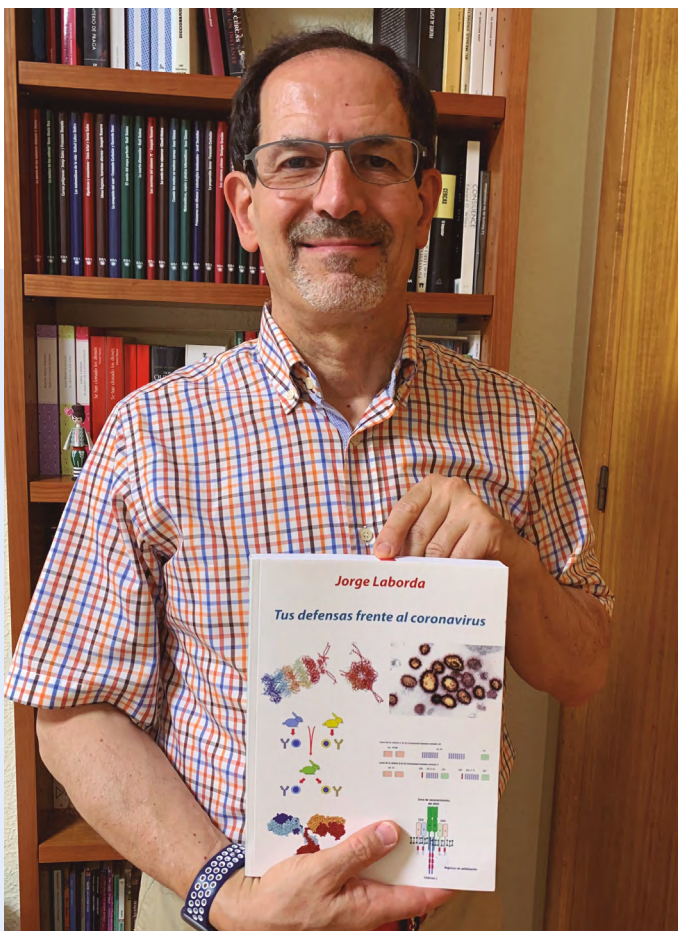
En este número de la revista analizamos el libro “Tus defensas frente al coronavirus” de Jorge Laborda, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla La Mancha (UCLM). Jorge Laborda realizó su tesis doctoral en el Centro para la Investigación Científica Sobre el Cáncer, en París, Francia y luego pasó 15 años en Estados Unidos entre la Universidad de Georgetown, los NIH y la FDA. Se incorporó a esta universidad en el año 1999, donde llegó a ser Decano de la Facultad de Medicina. Entre otras facetas, el profesor Laborda imparte Inmunología en la UCLM, aspecto que queda verdaderamente patente al leer el citado libro pues es realmente una introducción general al sistema inmunitario, que acaba con la explicación de la pandemia que estamos padeciendo. Jorge Laborda ha escrito 9 libros entre novela y divulgación, más de 1.000 artículos de divulgación científica en varios diarios nacionales y más de 650 podcasts, además de haber sido concejal de Ciencia y Tecnología, y Consumo en el Ayuntamiento de Albacete. Si sumamos toda esta faceta fuera de la investigación y docencia, ello se traduce en un libro que explica inmunología de forma sencilla

y asequible a todos los públicos. Por la claridad de su lenguaje y los elocuentes ejemplos y analogías que usa en sus explicaciones, Laborda también sería el profesor ideal para impartir inmunología en cursos universitarios para adultos o para cursos masivos on line y abiertos a todos los públicos (MOOCs).

En este libro, Laborda asume el tremendo reto que significa intentar explicar de forma narrada los principios que rigen el funcionamiento de sistema inmunitario y la enumeración de sus componentes fundamentales. Un ejemplo de este desafío lo encontramos en las estanterías de las bibliotecas, pues ¡qué pocos libros divulgativos de inmunología hay al respecto! Otro ejemplo de ello lo tenemos los docentes universitarios pues somos muy conscientes de lo extenso y complicado que es entender el sistema inmunitario y nuestra asignatura suele ser de las que más esfuerzo necesita en los estudiantes. En el libro se hace mucho hincapié en el auténtico rol del sistema inmunitario en el mantenimiento de la homeostasia y la salud del individuo, mucho más de ser sencillamente la defensa contra las invasiones microbianas. Aunque se examinan todos los componentes de la respuesta inmunitaria, consigue dar al lector una visión global que seguramente le dejará maravillado al entender como la evolución ha desarrollado este sistema tan complejo, eficaz y altamente regulado. Es un libro de fácil lectura y encaminado al lector profano en la materia, pero sin ninguna duda es un libro muy adecuado para todos los profesionales de la inmunología, para refrescar algunas ideas o actualizar conceptos. No en vano es un documento que no huye de la explicación de procesos tan complejos como la exclusión alélica y la isotípica o la distinción entre lo propio y lo extraño. En definitiva un libro entretenido, con buena narrativa y rigor científico y muy aconsejable para todos.

Y ya para finalizar, me gustaría resaltar el gran esfuerzo que ha hecho el autor al publicar, simultáneamente, la obra en inglés bajo el título “Your defenses against the coronavirus. A brief introduction to the immune system”.

Rafael Sirera.



El autor, Jorge Laborda, con un ejemplar de la versión del libro en castellano.

REFERENCIAS

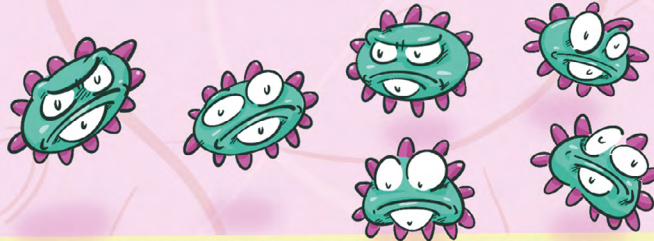
- 1 Jorge Laborda. Tus defensas frente al coronavirus: Una breve introducción al sistema inmunitario. Editorial Lulu.com. 2020.
- 2 Jorge Laborda. Your defenses against the coronavirus. A brief introduction to the immune system. Editorial Lulu.com. 2020.



¿Tenemos protección a largo plazo tras pasar la COVID-19?

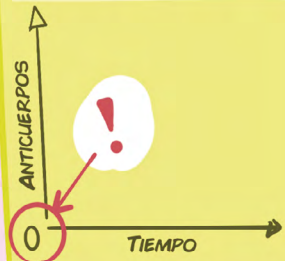
By LABORATOONS.COM

Infección

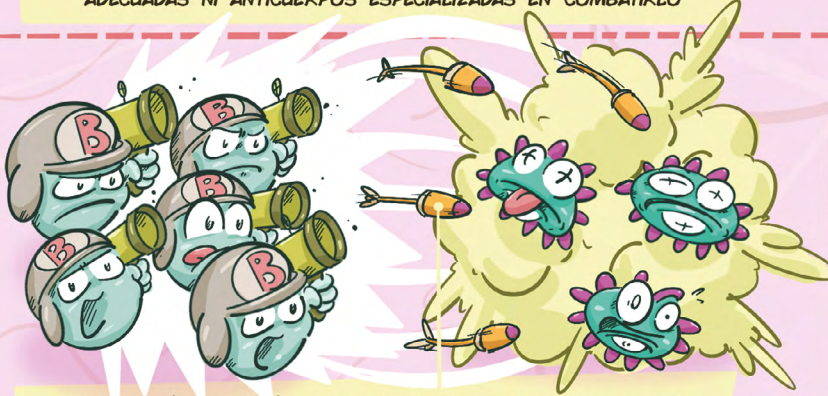


CUANDO EL VIRUS ENTRA EN EL ORGANISMO, NO TENEMOS DEFENSAS ADECUADAS NI ANTICUERPOS ESPECIALIZADOS EN COMBATIRLO

NIVELES DE ANTICUERPOS

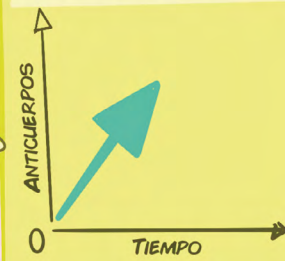


Respuesta Inmunitaria



ALGUNOS DÍAS DESPUÉS, LOS LINFOCITOS B EMPIEZAN A LIBERAR GRANDES CANTIDADES DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS

NIVELES DE ANTICUERPOS

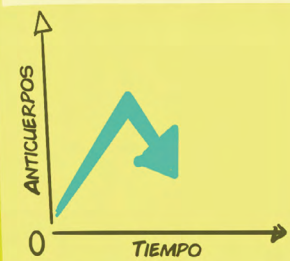


Resolución de la Infección



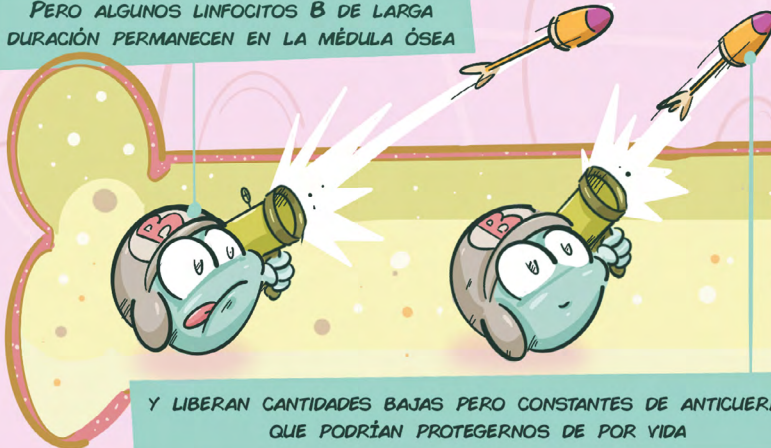
ESTOS LINFOCITOS B NO VIVEN MUCHO, CUANDO ELIMINAN AL VIRUS EMPIEZAN A DESAPARECER Y LOS NIVELES DE ANTICUERPOS BAJAN

NIVELES DE ANTICUERPOS



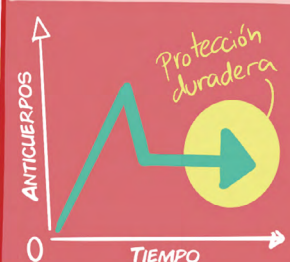
Resistencia a largo plazo

PERO ALGUNOS LINFOCITOS B DE LARGA DURACIÓN PERMANECEN EN LA MÉDULA ÓSEA



Y LIBERAN CANTIDADES BAJAS PERO CONSTANTES DE ANTICUERPOS QUE PODRÍAN PROTEGERNOS DE POR VIDA

NIVELES DE ANTICUERPOS



BASADO EN "SARS-COV-2 INFECTION INDUCES LONG-LIVED BONE MARROW PLASMA CELLS IN HUMANS", TURNER ET AL. NATURE, 2021