

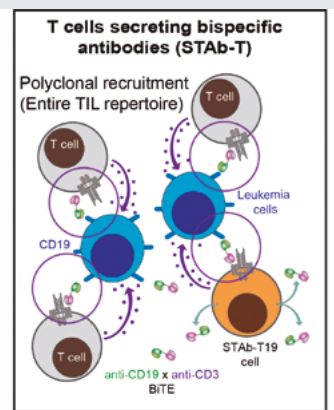
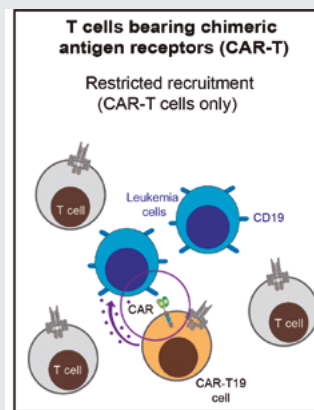
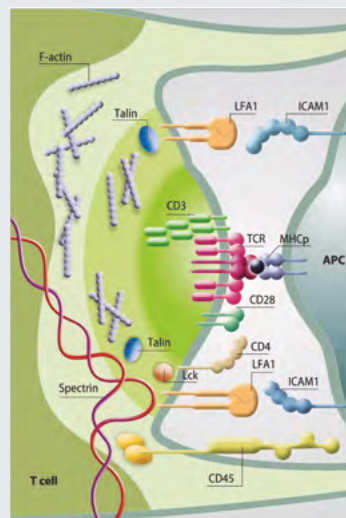
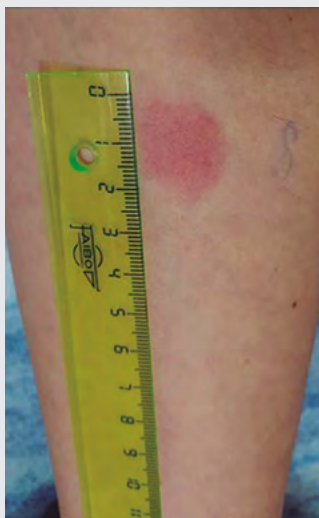
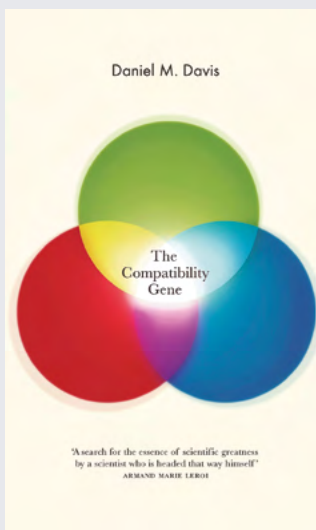
Inmunología

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
Jorge Laborda

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

Para futuras colaboraciones:

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

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

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

Con el patrocinio de:



BD



inmunotek
alergia e inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



MANUEL MURO: **La pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 o cuando la Inmunología se hizo presente**

JOSÉ GÓMEZ RIAL: **COVID-19: ¿enfermedad infecciosa o inmunitaria?**

RAFAEL TOLEDO: **El olvido de la inmunología**

YVELISE BARRIOS, VÍCTOR MATHEU, FERNANDO DÍAZ DE ESPADA: **¿Hay cabida para medir la inmunidad celular mediante un test cutáneo de hipersensibilidad retardada en la pandemia SARS-CoV-2?**

MANEL JUAN: **A propósito de Teresa Español**

JORGE LABORDA: **Nuevos métodos para averiguar el origen y la función de las células inmunitarias**

RAFAEL SIRERA: **La sinapsis inmunológica, donde convergen la inmunología y la biología celular**

LUIS FERNÁNDEZ, MARCOS LÓPEZ: **I Simposio multidisciplinar de enfermedades autoinmunes sistémicas**

GEORGIANA CRAINICIUC, MIGUEL PALOMINO-SEGURA, ET AL.: **Behavioral immune landscapes of inflammation**

ÁNGEL RAMÍREZ-FERNÁNDEZ, BELÉN BLANCO: **Overcoming CAR-mediated CD19 downmodulation and leukemia relapse with T lymphocytes secreting anti-CD19 T-cell engagers**

DANIEL E. PLEGUEZUELO, OSCAR CABRERA, DANIEL ARROYO, EDGAR RODRÍGUEZ-FRÍAS, FRANCISCO JAVIER BERMEJO, ANTONIO SERRANO, ESTELA PAZ-ARTAL: **Miocarditis grave tras tratamiento con nivolumab e ipilimumab**

RAFAEL SIRERA: **Reseña del libro "The Compatibility Gene", por Daniel M Davis**

PASCUAL MARTÍNEZ: **Reseña de la web: "Immunopaedia"**

RAFAEL SIRERA: **Las redes sociales y la comunicación y la divulgación de la ciencia**

JOSÉ ANTONIO LÓPEZ: **220311 La visibilidad de la inmunología en singularidad pandémica**

EDUARDO LÓPEZ-COLLAZO: **Curar a la vez VIH y leucemia con células de cordón umbilical: ¿Una nueva puerta se abre?**

●	PORTADA
●	2 Créditos
●	Índice
●	4 Nota de los editores
●	5 Carta del Presidente
●	6 TRIBUNA
●	7 PANORAMA
●	7
●	9
●	13
●	15
●	20 Inmunólogos
●	22 Inmunología desinflamada
●	24 Inmunoensayo
●	27
●	43 INVESTIGACIÓN
●	43 Visión del autor
●	45
●	48 CLÍNICA
●	48
●	50 DOCENCIA
●	50
●	52
●	54 DIVULGACIÓN
●	54
●	58
●	60

Sumario

Saludos a toda la comunidad SEI.

Ya tenéis a vuestra disposición el primer número del año 2022, lleno de contenidos que esperamos os resulten atractivos e interesantes.

La bienvenida la tenemos de la mano de Marcos López Hoyos donde en su carta como presidente nos hace hincapié en la importancia de los grupos de trabajo de la SEI y nos anima a afiliarnos y a plantear nuevos trabajos en su campo. Así mismo nos invita a presentar trabajos y asistir al próximo congreso de la SEI que se celebrará en León, el primer presidencial tras la pandemia. ¡Atentos que el deadline es el 16 de mayo!

En la tribuna de Carmen Cámara tenemos buenas noticias pues la inmunología es de las especialidades médicas con mayor empleabilidad aunque con mucho que trabajar pues necesita una revisión de sus competencias profesionales. Así mismo el impacto que tenemos los inmunólogos que nos dedicamos a investigación es muy relevante, lo que se refleja claramente en los Immunology Club de la SEI.

En Panorama recogemos de la mano de tres inmunólogos con alto impacto en los medios y las redes sociales su visión particular de la pandemia. Manuel Muro nos cuenta el papel creciente que han tenido los inmunólogos como expertos y que ha sido determinante para poner un poco conocimiento y sentido común. José Gómez Rial nos explica las dos caras de esta enfermedad infecciosa, la patogenia propiamente viral y la inmunopatogenia con un exceso, entre otras cosas, de autoanticuerpos. Y para terminar Rafael Toledo saca a relucir todo lo que la sociedad está aprendiendo sobre la inmunidad y que los anticuerpos ya no son los únicos que nos protegen frente a los virus, sino que las células T tienen mucho que decir. Y en este sentido, nuestros compañeros y compañeras del Hospital Universitario de Canarias nos muestran la utilidad de medir la inmunidad celular mediante un test cutáneo de hipersensibilidad retardada en la pandemia SARS-CoV-2. En definitiva podría ser una forma sencilla y asequible de medir la tan preciada inmunidad de linfocitos T contra el coronavirus. La semblanza a una inmunóloga está dedicada a Teresa Español, una pediatra reconvertida en inmunóloga y que dirigió durante más de tres décadas el servicio de inmunología de unos de los hospitales más grandes de España. Jorge Laborda en su minisección "Inmunología desinflamada" nos habla de la técnica del mapeo del destino celular, que permite localizar en el organismo a las células derivadas de un determinado ancestro y que será de gran utilidad en inmunología. En la minisección "Inmunoensayos" damos un repaso a la sinapsis inmunológica, donde la biología celular y la inmunología se

cogen de la mano para poder entender tanto la activación de la célula inmunocompetente como sus funciones efectoras. Y para terminar la sección de panorama, resaltaros el esfuerzo de los becados de la SEI haciendo el resumen del I Symposium Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, que se celebró en Madrid en formato mixto con más de 700 participantes, todo un éxito de convocatoria.

En la visión de autor de este número nos introducimos en un avance tecnológico que nos permite identificar estados funcionales de los leucocitos en los focos de inflamación dictados por el ambiente que les rodea. Además, discutimos las potenciales virtudes de las inmunoterapias contra tumores CD19 con linfocitos que secretan anticuerpos biespecíficos en comparación con las terapias basadas en linfocitos T CAR.

En la sección de Clínica se presenta el caso de un paciente diagnosticado de carcinoma renal de células claras que realizó una toxicidad grave y poco frecuente tras tratamiento con anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control de linfocitos T.

En el apartado Docencia presentamos una reseña del libro "*The Compatibility Gene*" de Daniel M. Davis, una historia de aventuras científicas ambientada en un nuevo campo de descubrimiento genético: el de los genes cruciales que definen nuestras relaciones, nuestra salud y nuestra individualidad. Por otro lado, una reseña "Immunopaedia", un recurso web libre más que recomendable, con información precisa sobre Inmunología y de utilidad tanto para estudiantes como para docentes, y que cuenta con la colaboración de la *International Union of Immunological Societies* (IUIS).

En la sección de divulgación de este número presentamos tres artículos de tres grandes espadas de la divulgación científica del momento. En el primero, Rafael Sirera nos analiza el uso de las Redes Sociales (focalizando más en Twitter) para la divulgación de la ciencia en la sociedad actual. En el segundo artículo, José Antonio López Guerrero, virólogo, y divulgador de dilatada trayectoria en radio, televisión, prensa escrita y RRSS, analiza el papel que hemos jugado la inmunología en la divulgación durante la pandemia de la COVID-19. Finalmente, cierra la sección una interesante aportación de Eduardo López-Collazo a propósito de la cura del VIH que se ha producido, aparentemente, tras un trasplante de precursores hematopoyéticos de cordón umbilical con motivo de una leucemia.

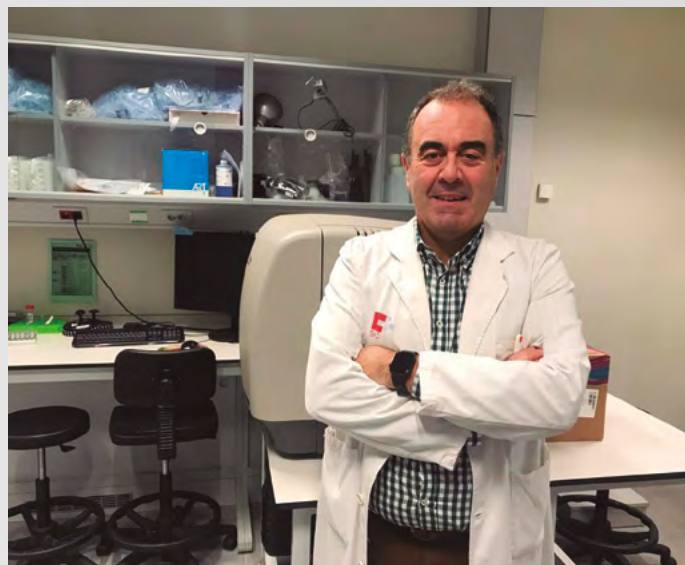
Esperamos disfrutéis de todos los contenidos del presente número.

LOS EDITORES

Carta del Presidente

MARCOS LÓPEZ HOYOS

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
y Universidad Cantabria*



En esta ocasión me dirijo a vosotros para incidir en dos aspectos de gran interés para la SEI.

El primero es el papel relevante que los grupos de trabajo tienen en el desarrollo de nuestra sociedad. Contamos con 9 grupos tal y como aparecen en nuestra web, siendo el grupo joven, GJSEI, el último en incorporarse. Contamos con todos para plantear nuevos objetivos reforzados tras dos años de pandemia. Os pedimos que reviséis el reglamento de funcionamiento de los grupos tal y como solicitamos hace unos meses, actualicéis los datos y planteéis nuevos trabajos. En algunos casos estos trabajos pueden generar información y documentos que sirvan de base para defender competencias y áreas de trabajo de los inmunólogos en España. Cada grupo lo formáis los inmunólogos más conocedores de cada área y nadie mejor que vosotros para generar evidencia científica y documentos de posicionamiento.

El segundo aspecto que quiero destacar en este número es la proximidad de nuestro Congreso a celebrar en Septiembre en León. Quiero agradecer el esfuerzo organizativo de nuestros compañeros en León, con José María Ruiz de Morales y Sara Calleja Antolín a la cabeza. La página web ya está operativa y el programa científico listo. Después de tanta reunión a través de la pantalla, estoy convencido de que todos queremos reencontrarnos en persona. León va a ser el momento y el marco ideal, todo ello aderezado con un excelente programa científico. Esperamos vuestras contribuciones científicas, con las que todos aprendamos y avancemos, para que este congreso constituya un éxito de participación y calidad científica. Toda la información en la web del congreso:

www.sei2022.com.

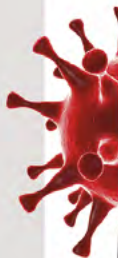
Un abrazo

MARCOS LÓPEZ HOYOS
Presidente SEI

**CONGRESO DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA
INMUNOLOGÍA**

**LEÓN 22-24
SEPTIEMBRE 2022**

PALACIO DE CONGRESOS Y EXPOSICIONES DE LEÓN.





CARMEN CÁMARA Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Este mes de marzo en Redacción Médica nos hemos encontrado con que Inmunología aparece con una de las especialidades con más empleo en un informe que ha realizado la Universidad de las Palmas encargado por el Ministerio de Sanidad. Si uno lee este pronóstico, ve que está basado en que en una de las siete especialidades con un déficit de personal de más de un 10%, no en la realidad de lo importante que se ha hecho la Inmunología como herramienta diagnóstica y terapéutica en múltiples patologías, especialmente en las tan de actualidad enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID). De hecho nos encontramos con la paradoja de que se creen unidades multidisciplinarias IMID en muchos de nuestros hospitales que no incluyen a inmunólogos en el equipo. Creo que todos somos conscientes de que hay que revertir esta situación y es una lucha que se pelea desde los servicios y unidades de Inmunología. La SEI a lo largo de este último año ha apoyando diferentes iniciativas de asociados que ha solicitado a sus gerencias la creación de nuevas plazas o incluso la creación de unidades de inmunología en hospitales que no cuentan con ella. Es importante que este avance hacia un mayor reconocimiento de la actividad clínica en Inmunología debe estar basada en una adecuada formación de nuestros residentes, para lo que va siendo necesario renovar el programa de formación de la especialidad que fue diseñado en el 2006. Desde el Ministerio se ha solicita a la Comisión Nacional de Inmunología una nueva versión del mismo redactado en lenguaje de competencias, siendo éste un buen momento para que se incluyan todos los

nuevos campos desarrollados en Inmunología en estos 16 años (tratamientos con células CART, inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, diagnóstico genético de enfermedades autoinflamatorias...) y que se hagan bajo el enfoque para engarzar a nuestra especialidad con doble vertiente, de laboratorio y clínica.

En cambio, en el terreno de la investigación, la Inmunología sigue siendo una de las disciplinas que más publicaciones y avances genera. Esto se puede comprobar de una forma muy directa y accesible en los Immunology Club que la SEI organiza los cuartos jueves de cada mes vía zoom. En ellos, investigadores españoles en su mayoría explican y comentan sus publicaciones recientes en revistas de máximo impacto. Animamos sobre todo a los miembros más jóvenes de nuestra sociedad a que asistan a los IC, porque es un campo de pruebas ideal para atreverse a preguntar a investigadores más senior en un entorno más amigable y reducido que en un congreso.

Acabo la tribuna recordando a todos los socios que está abierto el plazo de envío de abstracts para el Congreso Nacional de la SEI de León, que finalizará el 16 de mayo. Estamos deseando recibir comunicaciones de nuestros socios de todos los temas que nos interesan, porque siendo sinceros todos empezamos a estar un poco cansados de tanto COVID-19.

Un abrazo para toda la Comunidad SEI

CARMEN CÁMARA
Junta Directiva

La pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 o cuando la Inmunología se hizo presente



MANUEL MURO

Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca – Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB)

La pandemia del coronavirus que produce la Covid19 y que invadió el mundo entero a principios del año 2020, paró el mundo, produjo confinamientos extremos, horrores en las residencias de ancianos, falta de equipos de defensa frente al virus en los profesionales sanitarios y un caos sin parangón en el tráfico aéreo, la economía y el turismo, entre otros. Esa misma pandemia produjo un avance sin precedentes en el desarrollo de vacunas contra este virus, con especial relevancia a las de ARN mensajero de Pfizer/Biotech y Moderna (la primera de Curevac también de ARNm fue descartada al alcanzar solo el 47% de eficacia final).

Al principio de esta pandemia, la Inmunología no era casi consultada. Las opiniones de epidemiólogos y expertos en salud pública, más algunos microbiólogos y virólogos, junto con unos pocos infectólogos ocupaban completamente la opinión pública, las comisiones de sanidad, así como las gerencias de salud de las principales comunidades autónomas.

En esto que recuerdo la frase de nuestra Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología (SEI) de los años 2011-2014, de la que tuve el privilegio de formar parte (y de la que Margarita del Val fue secretaria), y que fue acuñada por José Ramón Regueiro, entonces presidente, “ponga un inmunólogo en su vida” (desde aquí le mando un fuerte abrazo). En aquel entonces era más un deseo que una realidad. La Inmunología iba cogiendo más cuerpo en una mezcla de clínica e investigación, ampliando lentamente los servicios y los departamentos, pero sin llegar a explotar en todos los lugares.

Y en esto llegó desde Wuhan el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y todo cambió, los investigadores de los institutos y de las universidades y los clínicos de los hospitales cambiamos muchos de nuestros objetivos de investigación e interés. De estudiar inmunidad y res-

puesta inmunitaria a fármacos o vacunas, trasplante, inmunogenética, inmunología tumoral o autoinmunidad, muchos pasamos a estudiar la respuesta inmunitaria en la Covid19.

Los inmunólogos de hospital empezamos también a soportar la progresiva y continua presión de las peticiones de determinación de citoquinas (principalmente Interleucina-IL-6) para el síndrome de liberación o tormenta de citoquinas, cuantificación de anticuerpos (aunque la mayoría se determinaban en las unidades de serología de los servicios de microbiología), o ensayos de quantiferon TB que se introdujo como obligatorio en muchos protocolos de los hospitales de tercer nivel.

Mientras, muchos miembros de nuestra sociedad empezaban a tener voz y ser llamados por los medios de comunicación, nacionales, autonómicos o locales, Margarita del Val, Alfredo Corell, Marcos López Hoyos, Carmen Cámara, María Montoya, África González, Fernando Fariñas,.....(la lista es realmente interminable).

Y ahí estuvimos, dando nuestra opinión sobre la evolución de la pandemia, las esperanzas y desarrollo de las vacunas, su aprobación por la EMA, su distribución, logística y, sobre todo, las respuestas inmunitarias a las mismas y los grupos hacia los que iban dirigidas por preferencia de riesgo de contagio y/o enfermedad grave; así, ola tras ola de pandemia hasta las 6 olas que sufrimos y el advenimiento de la última variante Omicron, que pudiera poner fin a la pandemia por una endemia, o no....

Evidentemente, el papel de los inmunólogos para las administraciones, como opinión experta, no fue requerido ni consultado en casi todo el desarrollo de la pandemia. Como he dicho previamente, por el exacerbado papel otorgado a epidemiólogos y expertos en

salud pública en este país, y muchos de los errores de esta pandemia derivan de no tener una visión multidisciplinar, si no un corporativismo desmedido entre esta especialidad sanitaria qué, de administración y logística de las vacunas posee mucha experiencia y capacidad, pero qué de conceptos de respuesta inmunitaria y memoria inmunitaria no va especialmente sobrada.

Y así íbamos hasta que dimos un puñetazo en la mesa. La medida emitida por la Comisión de Sanidad a principios de este año, tras la oleada de la contagiosa variante Omicron, de indicar la vacunación de refuerzo a las 4 semanas de haber pasado la infección natural, nos llevó a muchos inmunólogos a levantar la voz ante una medida que fue considerada como “un absurdo inmunológico” o como que, una dosis tan temprana sería como “agua” comparado con ese refuerzo. Evidentemente, profesionales fuera del ámbito de la inmunología desconocen el termino de inmunidad híbrida producida por las vacunas más haber pasado la infección natural, lo que resulta en respuesta inmunitarias más potentes y más prolongadas en el tiempo.

Creo sinceramente que tanto dimos la murga continua, que el ministerio se avino a corregirse a sí mismo y recomendar poner finalmente esta dosis a los 5 meses de la infección previa, pero sin eliminar la recomendación original. A nivel personal opino que ni hace falta refuerzo tras ese tiempo, sobre todo con una vacuna desactualizada en cuanto a presencia de mutaciones frente al virus original.

Quisiera hacer un inciso en este punto para notificar la especial mención que me merece el método o aplicación novedosa y sencilla, de bajo coste económico, pero profundamente eficiente de la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado para medir la respuesta inmune celular en individuos expuestos al coronavirus SARS-CoV-2 diseñado por Barrios et al, durante el desarrollo de esta pandemia.

Queda como asignatura pendiente y que no conseguimos en esta pandemia el considerar la infección natural como un tipo de inmunización potente. Así, esta



pandemia ha considerado la infección como si no fuese nada, y eso para un inmunólogo es profundamente erróneo. Esta pandemia, quizás por el tremendo poder y voracidad de la industria farmacéutica, la incoherencia y falta de criterio de muchos líderes políticos y las comisiones de sanidad plagadas solo de expertos en salud pública y la ausencia de una verdadera capacidad multidisciplinar, conlleva el haber cometido verdaderos atentados a los dogmas centrales de la inmunología como ciencia. De esta manera, se olvidaron, la inmunidad innata, la respuesta celular o la memoria inmunológica durante mucho tiempo en la pandemia. Solo existían el nivel y la presencia de anticuerpos, cuando la respuesta inmunitaria de los seres vivos es algo más que tener anticuerpos, como digo yo “a mansalva”, “que nos salgan por las orejas” y tener los ganglios linfáticos hiperinflamados (realmente digo “como pelotas”) durante todo el tiempo.

De todas formas, en los medios empezamos a oír “los inmunólogos creen que” o “los inmunólogos opinan que” lo cual agrada como colectivo y produce una cadenciosa melodía para los oídos. Estamos ahí y ahí estaremos para dar nuestra opinión y contestar a la sociedad. La SEI goza de buena salud, cada día más fuerte y mirando al futuro con verdadero optimismo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Barrios Y, Rodríguez A, Franco A, et al .Optimizing a Protocol to Assess Immune Responses after SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney-Transplanted Patients: In Vivo DTH Cutaneous Test as the Initial Screening Method. *Vaccines* (Basel). 2021 Nov 12;9(11):1315.
- 2 Almendro-Vázquez P, Laguna-Goya R, Ruiz-Ruigomez M et al. Longitudinal dynamics of SARS-CoV-2-specific cellular and humoral immunity after natural infection or BNT162b2 vaccination. *PLoS Pathog*. 2021 Dec 28;17(12):e1010211. doi: 10.1371/journal.ppat.1010211. eCollection 2021 Dec
- 3 Barrios Y, Franco A, Sanchez-Machin I, Poza-Guedes P, Gonzalez-Perez R, Matheu .A novel application of delayed-type hypersensitivity reaction to measure cellular immune response in SARS-CoV-2 exposed individuals. *Clin Immunol*. 2021 May;226:108730. doi: 10.1016/j.clim.2021.108730. Epub 2021 Apr 16
- 4 Bernal E, Gimeno L, Alcaraz MJ et al. Activating Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors Are Associated With the Severity of Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* 2021 Jul 15;224(2):229-240. doi: 10.1093/infdis/jiab228



COVID-19: ¿enfermedad infecciosa o inmunitaria?



JOSÉ GÓMEZ RIAL

Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Genetics Vaccines Infections Pediatrics Research Group (GENVIP) Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS)

Desde los primeros días de la pandemia se hizo evidente la enorme variabilidad en la respuesta de los pacientes a la infección por SARS-Cov2, pudiendo ser **desde una enfermedad completamente asintomática hasta una enfermedad mortal**. Las primeras investigaciones sobre la enfermedad pusieron de manifiesto que la clave estaba en cómo nuestro sistema inmunitario respondía a la infección viral y que, en esta capacidad de respuesta, la edad, el sexo, componentes genéticos y otros factores aun no conocidos, jugaban un papel muy importante. Dos elementos se han demostrado cruciales en la respuesta frente al virus: el **tiempo de reacción** y la **diana de la respuesta**. No poder controlar la infección a tiempo o confundir lo propio con lo ajeno, podía costar la vida al paciente, con un sistema inmune volviéndose en contra del huésped^[1].

Dos fases bien diferenciadas

En la fisiopatogenia de la neumonía inducida por SARS-Cov2 se pueden diferenciar claramente dos fases: **fase infecciosa/viral** y **fase inmunológica**^[2] (**Imagen 1**). La fase viral se caracteriza por la replicación del virus en el tejido pulmonar con el resultante daño tisular directo mediado por el virus. El grado de extensión de este daño determina la acción patogénica de la segunda fase, inmunológica, caracterizada por el reclutamiento de gran número de células efectoras que causan una respuesta inflamatoria sistémica que persiste incluso después del aclaramiento viral. El desarrollo de la enfermedad pulmonar se asocia con un exceso de permeabilidad vascular, formación de microtrombos, junto con un amplio rango de síntomas sistémicos que incluyen pérdida del gusto y el olfato, síntomas gastrointestinales, cardíacos y disfunción renal. La patogenia de estas manifestaciones extra-pul-

monares es probablemente multifactorial resultado de una acción directa del virus sobre los tejidos, vasos sanguíneos y neuronas, así como un síndrome de liberación de citocinas, la inducción de auto-Ac frente a tejidos propios, y disbiosis intestinal.

El papel clave del interferón

El interferón juega un papel clave en la defensa frente a todas las infecciones virales, dando la señal temprana de alarma y permitiendo decretar el estado anti-viral en el organismo que evite que el virus se multiplique. Pero en pocas infecciones se ha visto un papel tan importante para el interferón como en la enfermedad de la Covid-19^[3]. Una adecuada respuesta del interferón frente al SARS-Cov2 determina si el organismo es capaz de controlar o no la infección durante la primera fase viral y el paso a la segunda fase inmunológica. Si no se produce esta respuesta adecuada, entonces la enfermedad progresa hacia una fase inmunológica caracterizada por una respuesta hiperinflamatoria sistémica con producción de una tormenta de citocinas que conduce a las formas graves de la enfermedad^[4].

La evidencia acumulada indica que pacientes con alteraciones en la vía del interferón se muestran especialmente vulnerables a la infección por SARS-Cov2. La capacidad de manipulación de la vía del interferón ya se observó en modelos animales con el virus de SARS-Cov1, observándose como una respuesta tardía de interferón era la responsable de la acumulación de células inmunitarias inflamatorias patogénicas a nivel pulmonar que desencadenaba una tormenta de citocinas y una respuesta celular T deficiente frente al virus^[5]. Incluso, la gravedad de la enfermedad se reducía en ausencia de la señalización por interferón, lo que indicaba un papel clave de esta molécula en la pato-



logía asociada al virus. Los factores genéticos juegan un papel fundamental en la regulación de la vía del interferón, y se ha demostrado la asociación de la enfermedad grave con determinadas variantes genéticas implicadas en la producción y la regulación del interferón^[6, 7]. Los mismos autores habían demostrado anteriormente en un estudio que el 13,6% de los pacientes con enfermedad grave tenían auto-anticuerpos neutralizantes frente al interferón propio, lo que bloqueaba su acción y que este hallazgo era más frecuente con la edad avanzada de los pacientes^[8]. En general los datos muestran que el mecanismo de la enfermedad grave está mayormente producido por un desequilibrio en la respuesta del interferón, bien por causas genéticas o autoinmunitarias.

El momento en que se produce la respuesta de interferón es particularmente importante y solamente juega un papel positivo cuando se produce de forma temprana en el transcurso de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, de igual modo que ocurría con el SARS-Cov1, una producción tardía de interferón puede resultar fatal porque inhibe la respuesta adaptativa frente al virus o bien estimula una respuesta de hiperinflamación frente al virus. Este hecho es particularmente importante en las terapias de administración de interferón, observándose una peor evolución en aquellos pacientes ya hospitalizados que fueron tratados con interferón^[9].

El componente adaptativo de la respuesta frente al virus

La respuesta inmune adaptativa es el principal determinante de una evolución favorable en la infección por SARS-Cov2 y constituye la base de la efectividad vacunal. La respuesta celular T se desarrolla de forma temprana y es altamente protectora, sin embargo, se encuentra alterada en el curso grave de la enfermedad y se asocia con intensa activación y linfopenia^[10]. La evidencia acumulada ha demostrado que el curso grave de la enfermedad se asocia con un inicio inflamatorio temprano junto con una respuesta retrasada y excesiva de la respuesta inmune adaptativa, que podría estar relacionada con la subóptima activación de la vía del interferón. En este escenario de respuesta adaptativa alterada, las comorbilidades y la edad, principales determinantes clínicos de mal pronóstico, jugarían un importante papel.

Los análisis realizados en pacientes con curso moderado y grave muestran un incremento general de todos los linajes de células innatas asociado de forma concomitante a una reducción en el número de células T, indicando un perfil de respuesta inmune fallida como responsable de la patogenia asociada al curso grave^[11].

La profunda linfopenia observada en los cursos graves de la enfermedad se correlacionan muy bien con un pronóstico grave. Esto genera un patrón en el que coexisten supresión y activación, con pérdida de hasta el 80% de células T periféricas al mismo tiempo que se observa una intensa proliferación de aproximadamente el 20% del pool de células T-CD8⁺^[12]. Los mecanismos que subyacen esta linfopenia no están claros, pero parecen reflejar una proliferación alterada de linfocitos, apoptosis o extravasación hacia los tejidos. Esta linfopenia se había observado previamente en otras infecciones^[13,14], aunque nunca de forma tan rápida, profunda y duradera.

Este patrón alterado de respuesta celular T contribuye significativamente a la inmunopatología asociada a la Covid-19. El curso clínico de la enfermedad grave se encuentra dominado por una inflamación sistémica y una destrucción inmune-mediada de tejido pulmonar de forma nunca vista en otra infección respiratoria. A diferencia de otras infecciones respiratorias, donde la destrucción está mediada principalmente por el efecto citopático del virus, en este caso, la destrucción tisular está mediada principalmente por una respuesta inmunitaria descontrolada frente al virus que termina arrasando el lugar de la infección y sin poder controlar la replicación viral.

Los fenómenos autoinmunitarios en la Covid-19

Los fenómenos autoinmunitarios no son extraños tras una infección viral^[15]. En la literatura podemos encontrar como hipótesis subyacente en muchas enfermedades autoinmunitarias, una infección viral que actúa como disparador de un complejo proceso multifactorial de desequilibrio de la respuesta inmunitaria, donde el componente genético siempre tiene un papel preponderante. No es de extrañar por tanto que en una infección viral sistémica como la producida por el SARS-Cov2, donde gran parte de la patogenia de la enfermedad grave es producida durante la fase inmunológica, se produzcan fenómenos autoinmunitarios que pueden persistir incluso años tras la infección.

Recientemente, se han descubierto en suero obtenido de pacientes convalecientes de la infección por SARS-Cov2, autoAc frente a múltiples proteínas relacionadas con procesos inmunitarios (citocinas, componentes del complemento y proteínas de superficie celular) e incluso autoAc dirigidos frente a células T y B, capaces de producir depleción inmunitaria y situaciones de inmunodeficiencia^[16,17].

La persistencia de estos fenómenos autoinmunitarios estaría muy relacionada con las secuelas post-infección SARS-Cov2 (**síndrome covid persistente**) que



se observa en una significativa proporción de pacientes que han superado la enfermedad^[18,19]. Si bien la fisiopatogenia del covid persistente no está del todo claro, la similitud de muchos de los síntomas del covid persistente con la de otras enfermedades autoinmunitarias, apunta la hipótesis de los fenómenos autoinmunitarios como un elemento clave^[20]. Otras hipótesis que podrían jugar también un papel importante serían también la persistencia del virus o ARN del virus en tejidos lo que daría lugar a una inflamación crónica, y/o procesos de disbiosis a nivel del microbioma/viroma del individuo^[21].

La importancia del tiempo en los tratamientos

Es de vital importancia considerar la fase en la que se encuentra el paciente a la hora de administrar el tratamiento adecuado (**Imagen 1**). Durante la fase infecciosa/viral es cuando los tratamientos anti-virales son efectivos, dado que es el momento de interferir con la replicación del virus. En esta fase inicial se debe evitar el uso de fármacos inmuno-moduladores y/o corticoides ya que podemos interferir en el curso de una respuesta inmunitaria apropiada capaz de controlar la infección. Por el contrario, durante la fase inmunológica, el uso de antivirales ya no está indicado dado que la replicación del virus ya no está en fase activa, y

es en este momento donde se deben administrar los fármacos inmunosupresores y/o corticoides para tratar de frenar la respuesta inmunitaria hiperactiva causante de las complicaciones de esta fase. Es muy importante la identificación y selección de biomarcadores apropiados que permitan identificar las fases de la enfermedad para poder tomar la mejor decisión terapéutica en cada momento.

Conclusiones

La enfermedad producida por el SARS-Cov2 se produce en dos etapas: **una primera etapa (infecciosa/viral)** donde el sistema inmunitario trata de controlar la replicación del virus empleando un elemento clave del sistema inmune innato, la vía del interferón; cuando el sistema inmunitario no es capaz de controlar de forma temprana la replicación del virus, se da paso a una **segunda etapa (inmunológica)** caracterizada por una respuesta inmune exacerbada que media una hiperinflamación sistémica con destrucción de tejidos propios y presencia de fenómenos autoinmunitarios que pueden persistir durante largo tiempo. Se hace necesario comprender y profundizar en los mecanismos que conducen a estos procesos autoinmunitarios para poder diagnosticar y tratar las secuelas producidas tras la infección.

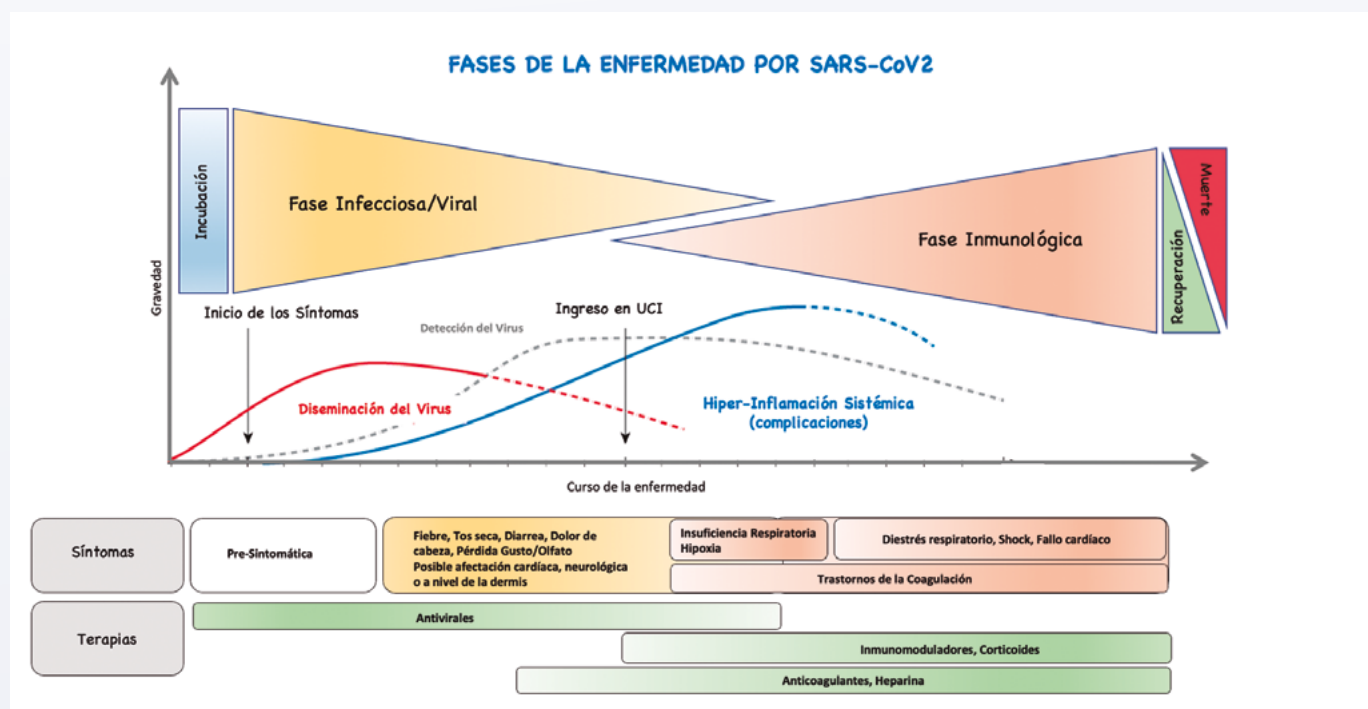


Imagen 1. Fases de la Enfermedad por SARS-Cov2: se pueden diferenciar dos fases bien diferenciadas en la enfermedad, una primera fase (**Infecciosa/Viral**) donde predomina la replicación del virus, que da lugar a una segunda fase (**Inmunológica**) caracterizada por una Hiper-Inflamación sistémica y sus múltiples complicaciones derivadas. (Figura de elaboración propia)



- 1 Yazdanpanah, F., Hamblin, M. R. & Rezaei, N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sciences* vol. 256 (2020).
- 2 Shi, Y. *et al.* COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death and Differentiation* vol. 27 1451–1454 (2020).
- 3 Diamond, M. S. & Kanneganti, T. D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nature Immunology* vol. 23 165–176 (2022).
- 4 Tan, L. Y., Komarasamy, T. V. & RMT Balasubramaniam, V. Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double-Edged Sword. *Frontiers in Immunology* vol. 12 (2021).
- 5 Channappanavar, R. *et al.* Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host and Microbe* **19**, 181–193 (2016).
- 6 Zhang, J. Y. *et al.* Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19. *Nature Immunology* **21**, 1107–1118 (2020).
- 7 Bastard, P. *et al.* Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Science Immunology* **6**, (2021).
- 8 Bastard, P. *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* **370**, (2020).
- 9 Kalil, A. C. *et al.* Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* **9**, 1365–1376 (2021).
- 10 Moss, P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature Immunology* vol. 23 186–193 (2022).
- 11 Lucas, C. *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* **584**, 463–469 (2020).
- 12 Laing, A. G. *et al.* A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nature Medicine* **26**, 1623–1635 (2020).
- 13 Fox, A. *et al.* Severe pandemic H1N1 2009 infection is associated with transient NK and T deficiency and aberrant CD8 responses. *PLoS ONE* **7**, (2012).
- 14 Russell, C. D., Unger, S. A., Walton, M. & Schwarze, J. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 30 481–502 (2017).
- 15 Hussein, H. M. & Rahal, E. A. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Critical Reviews in Microbiology* **45**, 394–412 (2019).
- 16 Wang, E. Y. *et al.* Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* **595**, 283–288 (2021).
- 17 Chang, S. E. *et al.* New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nature Communications* **12**, (2021).
- 18 Mehandru, S. & Merad, M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nature Immunology* vol. 23 194–202 (2022).
- 19 Phetsouphanh, C. *et al.* Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology* **23**, 210–216 (2022).
- 19 Knight, J. S. *et al.* The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation* vol. 131 (2021).
- 21 Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F. & Iwasaki, A. *The immunology and immunopathology of COVID-19*. <https://www.science.org> (2022).



El olvido de la inmunología



RAFAEL TOLEDO

Catedrático de Parasitología; Área de Parasitología;
Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y
Parasitología; Universidad de Valencia

Hace algún tiempo, un conocido me hizo un comentario que me dio bastante que pensar. Concretamente, me dijo que le parecía que, al empezar la pandemia, habíamos olvidado todo lo que sabíamos sobre inmunología. Tras reflexionar sobre el tema, no pude más que darle la razón, aunque quizás más que olvidar conocimientos creo que no se ha contado con las voces adecuadas en tiempos tan agitados e inciertos.

El desasosiego en el que ha vivido nuestra sociedad ha hecho que, como nunca había ocurrido antes, la gente buscara respuestas y guía en los científicos. Sin embargo, las respuestas obtenidas, en muchas ocasiones, no sólo no ha servido para sosegar y clarificar a la población sino, en muchas ocasiones, el efecto ha sido el contrario. Evidentemente, la pandemia nos ha enfrentado a un futuro incierto y, en esta situación, era necesario hacer un uso adecuado de los conceptos básicos en Ciencia (en este caso en Inmunología) para poder elaborar proyecciones y planificar de forma adecuada, además de hacer que la gente pudiera afrontar esta situación con mayor calma y esperanza.

Es cierto que cualquier proyección en medio de una pandemia no deja de ser un ejercicio aventurado y con un elevado grado de riesgo pero, mucho más, si no se dominan determinados conceptos necesarios para poder esbozar el futuro que nos espera. Y esto es lo que nos ha sucedido en muchas ocasiones. Desgraciadamente, hemos sido testigos de todo tipo de augurios que, analizados desde el prisma de la Inmunología, carecían de sentido al

obviar los fundamentos más básicos de esta ciencia. El problema, en muchas ocasiones, es que esos conceptos han sido soslayados debido al desconocimiento sobre la materia de muchas de las voces más escuchadas durante este periodo.

Quizás, uno de los equívocos más comunes ha sido hacer pensar que la respuesta inmunitaria (vacunal o natural) se limita a la presencia y acción de los anticuerpos. Cualquiera mínimamente avezado en Inmunología es consciente de que éste es un error frecuente entre aquellos que conocen solo tangencialmente esta ciencia. Es cierto que resulta mucho más sencilla e intuitiva la respuesta inmunitaria si se considera exclusivamente en base a la acti-

Hemos sido testigos de todo tipo de augurios que, analizados desde el prisma de la Inmunología, carecían de sentido al obviar los fundamentos más básicos de esta ciencia

vidad de los anticuerpos, pero eso no los convierte en la única herramienta del sistema inmunitario, ni siquiera en la más importante. Pero incluso, considerando solo el papel de los anticuerpos, no se pueden obviar procesos tan relevantes en el papel de los mismos como la edición del receptor, maduración de la afinidad o la hipermutación somática. En muchos casos, y dada la difusión en medios que se ha dado a este tipo de afirmaciones, se ha confundido comprensión y/o conocimientos individuales



con certeza, a pesar de que son mecanismos que no escapan a un inmunólogo y que han sido descritos en el caso de infecciones por SARS-CoV-2 (Winklmeier et al., 2021).

Posiblemente, sea más grave el reiterado olvido del papel de las células T y la respuesta de memoria. Desde diferentes foros (muy pocos) se ha reclamado su importancia, pero parecía más un grito en el desierto que una reclamación legítima y científica. Se ha menospreciado y minusvalorado estos aspectos, quizás por desconocimiento y eso ha hecho daño. Lo peor es que esos gritos en el desierto se hacían con fundamento. Este hecho es fundamental si se piensa el énfasis que se ha puesto en las variantes de SARS-CoV-2 y su posible escape de las vacunas o de la inmunidad natural. Afortunadamente, lo que es lógico y está cimentado en bases científicas se suele confirmar (Keeton et al., 2022; Riou et al., 2022).

Estos son sólo algunos ejemplos que sirven para ilustrar ese “olvido de la Inmunología” al que hacía referencia al principio de este artículo. Todos ellos, y alguno que no comento, ponen en evidencia el desconocimiento con el que se ha hablado de aspectos relacionados con la Inmunología a lo largo de la pandemia que nos asola. Por eso hablaba del déficit de conocimientos básicos que nos ha acompañado y que sólo ha servido para desorientar y crear ansiedad en la población. Obviamente, un científico no es un futurólogo, pero deber tener unos conceptos básicos aprendidos con otros modelos que le permitan hacer proyecciones realistas de lo que puede suceder y, en base a ello, proponer unas medidas ponderadas que permitan un balance adecuado entre el control de la pandemia, el equilibrio social y el bienestar físico y psicológico de la población. El gran problema, por supuesto, es que no suelen ser las medidas más populares. En este

sentido, creo que se ha echado en falta personas que conozcan y apliquen los principios básicos de las ciencias implicadas, especialmente de la Inmunología.

Es innegable que nos estábamos enfrentando a algo nuevo y con un futuro incierto, pero en un escenario como ese es fundamental hacer un uso adecuado de esos conceptos básicos y, por descontado, no arrinconarlos como ha venido sucediendo. La ciencia tiene que describir lo que sucede, con la finalidad de entender y sistematizar procesos y conocimientos básicos y generales y, en base a esos conocimientos, elaborar proyecciones de lo que puede suceder ante una situación novedosa.

La ciencia tiene que describir lo que sucede, con la finalidad de entender y sistematizar procesos y conocimientos básicos y generales

Es cierto que casi todo lo que comento es en relación a lo que podríamos llamar *mass media* y que el debate en foros más reducidos y académicos es muy diferente y, probablemente, mucho más certero y diestro del que se ha ofrecido a la sociedad. Sin embargo, creo que es momento para reflexionar sobre el papel del científico en la comunidad. El científico y, por ende, las sociedades científicas tienen sentido en tanto en cuanto inciden sobre la sociedad y no sólo en base a sus descubrimientos, sino también por la transmisión del conocimiento adquirido que debe hacerse patente en situaciones especiales como la que hemos vivido o estamos viviendo.

REFERENCIAS CITADAS

- 1 Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature*. 2022; en prensa. doi: 10.1038/s41586-022-04460-3.
- 2 Riou C, Keeton R, Moyo-Gwete T, Hermanus T, Kgagudi P, Baguma R, et al. Escape from recognition of SARS-CoV-2 variant spike epitopes but overall preservation of T cell immunity. *Sci Transl Med*. 2022; 14(631): eabj6824. doi: 10.1126/scitranslmed.abj6824.
- 3 Winklmeier S, Eisenhut K, Taskin D, Rübsamen H, Gerhards R, Schneider C, et al. Persistence of functional memory B cells recognizing SARS-CoV-2 variants despite loss of specific IgG. *iScience*. 2022; 25(1):103659. doi: 10.1016/j.isci.2021.103659.



¿Hay cabida para medir la inmunidad celular mediante un test cutáneo de hipersensibilidad retardada en la pandemia SARS-CoV-2?



YVELISE BARRIOS

Inmunóloga, Hospital
Universitario de Canarias,
SC Tenerife



VÍCTOR MATHEU

Alergólogo, Hospital
Universitario de Canarias,
SC Tenerife

FERNANDO DÍAZ DE
ESPADA

Jefe Servicio Inmunología
(retirado), Clínica Puerta de
Hierro, Madrid

El sistema inmunitario produce anticuerpos y diferentes linajes de células T en respuesta a la infección por SARS-CoV-2. El desarrollo de pruebas fiables para detectar estas diferentes ramas de la respuesta inmune ha sido el objetivo de muchos grupos de investigación en estos dos últimos años. En esta ocasión, nuestro objetivo es resumir los aspectos generales para comprender las ventajas de la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada desarrollada por nuestro grupo, adaptada al estudio de esta pandemia. Desde el punto de vista clínico es un método simple y muy informativo para medir tanto las respuestas de las células T después de la infección por SARS-CoV-2 como después de la administración de la vacuna.

Antecedentes Históricos

Las respuestas inmunitarias mediadas por células son el resultado de complejas interacciones entre las células presentadoras de antígenos que captan y presentan antígenos extraños en una forma restringida por MHC, al TCR de los linfocitos T. A esta fase de reconocimiento le sigue la activación celular, elaboración de mediadores solubles, proliferación y si procede, actividad citotóxica/efectora. Muchas de las técnicas *in vitro* para la medida de las respuestas celulares se basan por tanto en "imitar" esta estimulación antigénica específica con incubación de las células durante 12-24 horas y posteriormente, detectar la actividad proliferativa o de secreción de ciertas citoquinas que se induce tras la activación celular. En general, para descartar una enfermedad que afecte al componente celular de la respuesta y que nos dé una falsa medida de un déficit de activación, se realiza en paralelo una estimulación con un mitógeno que podamos considerar como control positivo. Todos estos métodos, en su diferentes variantes, exigen por tanto un laboratorio

con cierta sofisticación y un personal especialmente "entrenado" en la realización de estas técnicas celulares que no está disponible en la mayor parte de los laboratorios asistenciales hospitalarios. Esto normalmente no es un gran inconveniente, puesto que sabemos que las inmunodeficiencias primarias son enfermedades que impactan en una población minoritaria, y por tanto, su estudio se circunscribe a laboratorios especializados.

En la segunda mitad del siglo XX se aceleró el conocimiento científico sobre la naturaleza y la patogenia de una serie de inmunodeficiencias primarias hereditarias, pero fue la aparición del HIV, con su impacto devastador en el funcionamiento del sistema inmunitario de los pacientes afectados, la que obligó a la actualización de los protocolos de estudio de la inmunidad de forma que pudiesen ser aplicados en el contexto de una pandemia que afectó a millones de pacientes en todo el mundo. En este ámbito de infección en grandes grupos poblacionales es cuando se pensó en la utilidad de métodos de medición bastante automatizados en su manera de aplicación y que permitían obtener información sobre una gran gama de estímulos antigénicos habituales para la población a estudiar. El mejor ejemplo de tal dispositivo fue el Multitest CMI.

Este dispositivo utilizaba un aplicador propio Multitest IMC® de resina acrílica, precargado con siete antígenos y un control, para la punción múltiple, con la parte destinada a la parte proximal de la punción acabada en "T". Cada cabeza contiene un antígeno en solución glicerinada al 70% (tétanos, difteria, estreptococo grupo C, tuberculina, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Proteus mirabilis* y un testigo a base de glicerina). La técnica de aplicación consiste en limpiar cuidadosamente la superficie volar del antebrazo, teniendo en cuenta que la piel debe estar sana. Tras retirar los capuchones de cada cabeza precargada con un movimiento



ondulante para que se empapen de la solución con el antígeno, se aplica firmemente y rotándolo a derecha e izquierda con la parte en T hacia la cabeza del sujeto, ejerciendo una presión homogénea en las ocho cabezas. Tras su aplicación el paciente no debe cubrir ni lavar la zona en al menos una hora y debe leerse a las 48 horas. Con este dispositivo, y de una manera muy práctica, se procedía a la clasificación clínica del paciente HIV en función del número de pruebas “positivas”, permitiendo una anticipación en el pronóstico inmediato en cuanto a la preservación del compartimento T de los pacientes más afectados.

¿Es relevante medir la respuesta celular en infección por SARS-CoV-2?

En diciembre de 2019 se empiezan a describir los primeros casos de neumonía en la región de Wuhan, China. Posteriormente por parte del Comité Internacional de Taxonomía de Virus fue denominado un nuevo virus de la familia coronavirus (CoV) y el síndrome asociado como síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Desde entonces, el virus se ha extendido provocando una epidemia mundial que hasta este momento tiene cientos de millones



Imagen 1. Fotografías enviadas por los participantes en el estudio. Se visualiza la zona de punción en el brazo después de 48 h de la aplicación intradérmica en cuatro individuos inmunocompetentes dos semanas después de la pauta completa de diferentes vacunas COVID-19. Arriba izquierda: Comirnaty (Pfizer); arriba derecha: Spikevax (Moderna); abajo izquierda vacuna de Janssen; abajo derecha: Vaxzevria (Astra-Zeneca).



de afectados y un número de fallecidos cercano a los seis millones (<https://ourworldindata.org>). Durante los primeros meses se describió con detalle este patógeno, y en un periodo breve de tiempo se concretó la región inmunodominante (diana fundamental de la respuesta inmunitaria) del mismo (1). Esta región está situada en la proteína “spike” (S) del virus, y en concreto, en la región de unión al receptor por el que tiene la puerta de entrada a las células del huésped (RBD-receptor binding domain).

La descripción de la diana de la respuesta inmunitaria en individuos contagiados permitió el desarrollo de numerosas pruebas para estudiar de forma masiva la cinética y característica de la respuesta inmunitaria frente al patógeno. Estas pruebas iniciales se basaron en el estudio de la respuesta inmune humoral, esto es, la detección de los anticuerpos circulantes en el suero de los individuos afectados por la enfermedad (2). Tras muchos meses de controversias producida por la pobre calidad de los primeros ensayos que llegaron al mercado, se lograron pruebas de medida de la respuesta de anticuerpos que son fiables, con alta especificidad y sensibilidad, y alguno de ellos con una excelente correlación con pruebas de medida de capacidad neutralizante de anticuerpos (3, 4). Sin embargo, medir la respuesta inmune de los individuos contagiados sólo en función de la presencia de anticuerpos circulantes es claramente deficitario (5).

Las pruebas serológicas para anticuerpos anti-SARS-CoV-2 pueden no predecir con precisión la magnitud y durabilidad de la respuesta inmune mediada por células T al SARS-CoV-2 (6), particularmente en pacientes inmunocomprometidos con deterioro de la función de las células B (7, 8). Estudios recientes han demostrado que las respuestas de las células T son marcadores más sensibles de infecciones pasadas por SARS-CoV-2 en comparación con respuestas de anticuerpos y se postula que representan un correlato de la inmunidad protectora (9, 10). Además, las respuestas de células T son más sólidas que las respuestas de anticuerpos en convalecientes con infección leve o asintomática por COVID-19 (11, 12). Por lo tanto, la evaluación de la respuesta de células T para SARS-CoV-2 es necesaria para estudiar a las personas en cuanto a la respuesta inmunitaria mediada por células contra el SARS-CoV-2 como evidencia de infección pasada y respuesta inmune a la vacunación (13).

Bases inmunológicas de la reacción de hipersensibilidad retardada

De las 4 categorías fisiopatológicas de hipersensibilidad propuestas por Philip Gell y Robert Coombs en 1963, la IV o retardada, así llamada por visualizarse su reacción a partir de las 12 horas del estímulo antigé-

nico, es la única operada por la rama celular del sistema inmune, y la que presenta mecanismos efectores más complejos. En consonancia con las otras categorías, las reacciones inmunes contempladas como tipo IV en la clasificación de G&C pueden considerarse como beneficiosas en el control de infecciones provocadas por virus y bacterias intracelulares. Por ello, las pruebas in vivo (test cutáneos) que revelan las reacciones de hipersensibilidad tipo IV se usan tanto para el diagnóstico de pacientes que han sufrido un episodio de hipersensibilidad como para investigar el status inmune de un individuo en respuesta a determinadas infecciones.

En una reacción tipo IV prototípica, tras la aplicación intradérmica de un antígeno en un individuo previamente sensibilizado, la infiltración local de elementos celulares hace emerger a las 24-48 horas una hinchazón con eritema e induración fácilmente observable y cuantificable.

Dependiendo de la naturaleza de la sensibilización antigénica previa, diferentes tipos de células T pueden implicarse en la respuesta local, permitiendo subdividir las reacciones de tipo IV en los subtipos a (TH1), b (TH2), c (TH17) y d (T8). El antígeno captado por células fagocíticas es presentado a linfocitos Tαβ de memoria residentes en la piel y con fenotipo efector, que se activan y orquestan el influjo de otros tipos celulares que amplifican el daño tisular tras la liberación de citoquinas y enzimas lisosomales (subtipos IVa, b y c). En el influjo celular predominan los monocitos (subtipo a), eosinófilos (subtipo b) o neutrófilos (subtipo c). En el subtipo IVd, linfocitos T citotóxicos participan directamente en la lisis de las células diana. La reacción producida en una prueba cutánea que emplee proteínas purificadas como estímulo antigénico se corresponde principalmente con el subtipo IVa.

Motivación, desarrollo y validación de la aplicación de la DTH en COVID

Durante los meses críticos de la situación de pandemia de COVID, fue necesario pensar en algún enfoque práctico para diagnosticar la exposición al SARS-CoV-2 en individuos inmunocomprometidos que no eran capaces de producir anticuerpos debido a su defecto inmunológico subyacente. Dado que los pacientes con inmunodeficiencia humoral son las presentaciones más frecuentes de situaciones de inmunodeficiencia primaria y secundaria, faltaban pruebas específicas para analizar este subgrupo de personas infectadas por COVID mediante las pruebas ELISA convencionales desarrolladas en ese momento. Para superar esto, nuestro grupo clínico de PID (14) desarrolló una prueba cutánea Covid-Specific basada en RBD de la proteína spike del SARS-CoV-2 (Covid-CELL). Toda la investigación se realizó de acuerdo al



protocolo aprobado por el comité de ética del Hospital (CHUC_2020_92) y de acuerdo con los requisitos expresados en la Ley 737/2015 sobre investigación biomédica y la Declaración de Helsinki (revisada Brasil, octubre de 2013).

Hasta este momento nuestro grupo ha publicado los resultados de la aplicación de la DTH en pacientes que habían pasado la infección (15), en trabajadores sanitarios vacunados (16), en pacientes trasplantados renales (17) y en pacientes con inmunodeficiencias primarias (18). En estos estudios se ha correlacionado el resultado obtenido con la determinación de IgG específica frente a la misma proteína viral y/o estudios in vitro de medida de concentración de IFN-gamma tras estímulo con la proteína S. En nuestras manos, este test in vivo parece más representativo de la inmunidad global puesto que la presentación antigénica proporcionada por células profesionales del individuo analizado consigue una estimulación más fisiológica de las células T específicas para esta proteína del virus.

Muchos aspectos biológicos de la prueba deben investigarse más a fondo. Por ejemplo, ampliar el catálogo de estímulos antigénicos con un sistema parecido al multitest pero específico para distintas partes del virus, la influencia del diámetro y la cinética de la reacción en la distinción de respuestas inmunes naturales vs las obtenidas por vacunación, la correspondencia con las pruebas IGRA disponibles para mejorar la definición de corte de pruebas positivas, la correlación con la protección a contagio y clínica grave-hospitalización, posible influencia fenómeno boost, etc... También hay muchos detalles tecnológicos que podrían abordarse en los próximos meses como el tratamiento digital de las imágenes pero también trabajar en algoritmos automáticos que permitan procesar los datos masivos que podrían ser necesarios para manejar en estudios de inmunogenicidad realizados en grandes poblaciones. La realización de estudios longitudinales y multicéntricos proporcionarán información en estas áreas.

Aplicación práctica y aplicación al panorama de la vacunación

Con las publicaciones de nuestro grupo hemos rescatado una prueba clásica de la inmunología para que pueda competir en el repertorio de métodos de vanguardia que nos permitirán conocer mejor este nuevo desafío de la pandemia del SARS-CoV-2.

La relevancia de este trabajo es la revisión de métodos más imaginativos y sencillos para afrontar el tremendo reto de esta pandemia y quizás también para futuros escenarios pandémicos que estén por venir. En este sentido y después de dos años, la situación de la pandemia ha cambiado radicalmente por la disponibi-

lidad de vacunas para reducir la carga de enfermedad grave y fallecimiento por COVID que nos abrumó en los primeros tiempos. Diferentes estrategias de vacunación han ido sucediéndose a lo largo de este último año, y la disponibilidad de una prueba cutánea de medida de la respuesta inmune generada por las vacunas es una excelente noticia puesto que una individualización de las pautas de inmunización es más realista si puede estar guiada por un método sencillo, barato y fácil de interpretar. Este aspecto es especialmente importante para la definición de aquellos pacientes que necesitarán otras aproximaciones terapéuticas que no pasen por la vacunación debido al padecimiento de enfermedades que impacten en el funcionamiento de su sistema inmunitario o por tratamiento inmunosupresor.

Conocer en profundidad las bases inmunológicas que fundamentan los métodos diagnósticos en el ámbito de la inmunología es una competencia esencial para la formación de los inmunólogos del futuro. El impacto mediático (publicación en periódicos, TV nacionales y locales, revistas divulgación) y en redes (>800.000 impresiones en Tweeter) que ha tenido la divulgación de este test refleja el interés que suscita entre los ciudadanos una solución imaginativa que ya podemos definir como un éxito de la inmunología asistencial española en esta pandemia. En los próximos meses esperamos que esté disponible en el mercado algún método basado en la DTH para seguir avanzando en su conocimiento y aplicación práctica.

Agradecimientos

A los componentes del Laboratorio de Inmunología, Dr. A. Franco y nuestra reciente incorporación, la Dra. S. Medina, el equipo de TEL (M. Romera, M.J. Placer, M. Padilla, G. Camacho) y administrativo (N. Arteaga), por su inestimable colaboración. En el S de Alergología, a la Dra. Cristina Álava, por su interés y participación activa. A los Servicios de Laboratorio Central, Neumología, Nefrología, Aparato Digestivo, Neurología y Hematología, así como a la Dirección Médica y Gerencia del Hospital Universitario de Canarias, por su apoyo. Queríamos agradecer especialmente a todos los participantes en los diferentes estudios porque sin ellos este proyecto no se podría haber llevado a cabo.

Financiación

SEaic Beca 20A4.

Conflicto de interés

Y.B. es Medical Advisor de Biovaxys. V.M y FDE no presentan conflicto de interés.

Y.B and V.M han registrado CoviDCELL®.



- 1 Keeton 1 Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann A, et al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol*. 2020 Jun 11;5(48):eabc8413. doi: 10.1126/sciimmunol.abc8413
- 2 Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*. 2020 Sep 17;11(1):4704. doi: 10.1038/s41467-020-18450-4.
- 3 Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 1;370:m2516. doi: 10.1136/bmj.m2516
- 4 Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):778-785. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
- 5 Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020 Oct;20(10):581-582. doi: 10.1038/s41577-020-00436-4.
- 6 Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021; 371: 10.1126/science.abf4063.
- 7 Ferguson J, Murugesan K, Banaei N, Liu A. Interferon-gamma release assay testing to assess COVID-19 vaccination response in a SARS-CoV-2 seronegative patient on rituximab: A case report. *International journal of infectious diseases*, 2021; 110: 229-31.
- 8 Abbasi J. The promise and peril of antibody testing for COVID-19. *JAMA*, 2020; 323: 1881-3.
- 9 Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nature reviews. Immunology*, 2020; 20: 581-2.
- 10 Cañete PF, Vinuesa CG. COVID-19 makes B cells forget, but T cells remember. *Cell (Cambridge)*, 2020; 183: 13-5.
- 11 Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*, 2020; 183: 158,168.e14.
- 12 Gallais F, Velay A, Nazon C, et al. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 associated with cellular immune response without seroconversion, france. *Emerging infectious diseases*, 2021; 27: 113- 21.
- 13 Ameratunga R, Woon S, Jordan A, et al. Perspective: Diagnostic laboratories should urgently develop T cell assays for SARS-CoV-2 infection. *Expert review of clinical immunology*, 2021; 17: 421-30.
- 14 Barrios, Y., Franco, A., Alonso-Larruga, A., Sánchez-Machín, I., Poza-Guedes, P., Gonzalez, R., et al. (2020). Success With Multidisciplinary Teamwork: Experience of a Primary Immunodeficiency Unit. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 30, 208-210.
- 15 Barrios, Y., Franco, A., Sanchez-Machin, I., Poza-Guedes, P., Gonzalez-Perez, R., & Matheu, V. (2021). A novel application of delayed-type hypersensitivity reaction to measure cellular immune response in SARS-CoV-2 exposed individuals. *Clinical Immunology*, 226, 108730.
- 16 Barrios, Y., Franco, A., Sánchez-Machín, I., Poza-Guedes, P., González-Pérez, R., & Matheu, V. (2021). The Beauty of Simplicity: Delayed-Type Hypersensitivity Reaction to Measure Cellular Immune Responses in RNA-SARS-Cov-2 Vaccinated Individuals. *Vaccines (Basel)*, 9, 575. doi:10.3390/vaccines906057.
- 17 Barrios Y, Rodriguez A, Franco A, Alava-Cruz C, Marrero-Miranda D, Perez-Tamajon L, Matheu V. Optimizing a Protocol to Assess Immune Responses after SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney-Transplanted Patients: In Vivo DTH Cutaneous Test as the Initial Screening Method. *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 12;9(11):1315. doi: 10.3390/vaccines9111315. PMID: 34835246; PMCID: PMC8620584.
- 18 Barrios Y, Alava-Cruz C, Franco A, Cuesta R, Camara C, Matheu V. Easy approach to detect cell immunity to COVID vaccines in Common Variable Immunodeficiency: DTH after COVID vaccines in antibodies deficiency. *Allergologia et Immunopathologia (IN PRESS)* 2022



INMUNÓLOGAS



A propósito de Teresa Español

De pediatra a inmunóloga (entre inmunólogos “jefes” en el mayor hospital de Catalunya durante más de tres décadas del siglo XX)



MANEL JUAN

Inmunólogo en el Hospital Clínic de Barcelona

Aunque la Inmunología es (y bajo el criterio mayoritario de los especialistas en inmunología debería seguir siéndolo) una especialidad sanitaria única, la rama “más médica” en cuanto a manejo directo de pacientes ingresados o en consulta médica, se denomina a menudo “Inmunología Clínica” (IC). De hecho aunque hablamos de una necesidad asistencial evidente como se reconoce en la mayoría de los países, no siempre es vista como una necesidad sanitaria tanto por las mismas autoridades sanitarias (la vieja propuesta de una troncalidad dentro del laboratorio fue sin duda el mayor ataque a esta necesidad), también a menudo por varios especialistas de otras ramas que tratan a pacientes con enfermedades inmunomediadas y que no dudan incluso en llamarse inmunólogos o por incluso algunos inmunólogos más centrados en el laboratorio.

Teresa Español ha sido durante más de 40 años sin duda la máxima representante de esta IC en Catalunya. Aunque a finales de los años 60 realizó su

especialidad en Pediatría ya en el llamado Hospital Francisco Franco (hoy Hospital Universitari de la Vall d’Hebron, HUVH), sus dos años de formación en Inmunología como *Fellow Research* en el *London Hospital Medical Center* y en el *Institute of Child Health*, ya marcaron que focalizara sus esfuerzos en el campo de las inmunodeficiencias primarias (IDPs) y la IC. Luego participó desde el mismo HUVH en la valoración y el manejo de los pacientes con inmunodeficiencia secundaria por la infección con el virus VIH, que llegaron ya en los ochenta en modo pandémico a nuestro país.

A menudo controvertida en diversos ambientes profesionales e incluso inmunológicos, posiblemente por su carácter fuerte, pero también no hay que olvidar que en aquellos años el hecho de ser mujer “jefa” de la inmunología del mayor hospital de Catalunya era también un elemento cuando menos infrecuente, su implicación inequívoca con la Inmunología desde el principio en nuestra SEI, en la SCI (*Societat Catalana d’Immunologia*, de la que durante



décadas fue además enlace con la *Societat Catalana de Biologia* a pesar de ser médico) o la ESID (*European Society of Immunodeficiencies*), y siempre con sus pacientes, la han llevado a mantenerse como referente para muchos enfermos y de asociaciones

de pacientes de IDPs como IPOPI (*International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies*) o AEDIP (Asociación Española de de Déficit Inmunitarios Primarios).

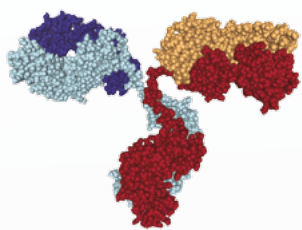
Junto con Manuel Hernández, Isabel Caragol y en diversos momentos con María José Rodrigo (otro referente en nuestra inmunología catalana), Teresa Español lideró la inmunología del HUVH aunque desgraciadamente por muy diversos motivos, este trabajo pionero no consiguió el merecido desarrollo que debió tener en el mayor hospital asistencial de Catalunya y uno de los mayores de toda España. Muchos son los referentes con los que compartió el liderazgo de la inmunología en esos años, muchos hombres (Gras, Vives, Rodríguez, Buendía, ... algo después Pujol o López-Botet como líderes en hospitales), pero sin duda cabe recordar aquí importantes mujeres (como Gallart, Gelpí, Mestre, Ercilla, Viñas, Jaraquemada, ...) que hicieron de la Inmunología la base de lo que es hoy. En España, la creación con Sindo Fontán y otra inmunóloga fundamental, Matamoros, constituyeron el núcleo de REDIP y

El trabajo desarrollado por Teresa Español marcó el camino en nuestro país para que la Inmunología Clínica pueda llegar a los pacientes que la necesitan

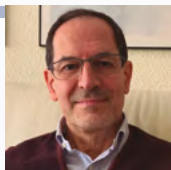
a partir de él, desarrollaron la Inmunología de las IDPs en España. Sin duda a todas ellas y ellos hay que darles las gracias por su esfuerzo, siendo ahora un momento para dejar de lado sus pequeños defectos (que como todos tuvieron) y agradecerles su dedicación y su trabajo fundacional a lo largo de tantos años.

Es evidente que faltan inmunólogos clínicos en muchos hospitales, que deberían opinar y colaborar en el manejo de diversas enfermedades inmunológicas. El último ejemplo es la consideración de la infección por COVID grave como una enfermedad en gran parte inmunológica (especialmente en la

referente a la gravedad y la inmunización posterior), desencadenada por el virus, y que necesita un tratamiento inmunológico adecuado, a pesar que durante estos años el papel que podrían haber tenido ha quedado siempre en un plano mediático y sin mucha influencia real en la toma de decisiones clínicas y sanitarias. El trabajo desarrollado por Teresa Español marcó el camino en nuestro país para que la IC pueda llegar a los pacientes que la necesitan y seguro que se sentirá muy orgullosa cuando la presencia de la IC sea mucho más evidente de lo que es ahora en nuestro sistema sanitario. No tengo duda que algún día así será.



Nuevos métodos para averiguar el origen y la función de las células inmunitarias



JORGE LABORDA

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

Una de las cuestiones más importantes para comprender el funcionamiento del sistema inmunitario es averiguar el origen de la totalidad de los diferentes tipos de células que lo forman y su destino en el organismo. No es tarea fácil, considerando que el sistema inmunitario contiene decenas de tipos celulares diferentes, que se localizan en diversos compartimentos y tejidos y que desarrollan funciones concretas y, en ocasiones, muy especializadas. ¿Cómo podemos averiguar el origen de cada uno de esos tipos celulares? En este artículo, vamos a describir la base de una de las tecnologías más punteras que se están utilizando para conseguir este objetivo y alguno de los descubrimientos a los que ha conducido.

Como sabemos, las células de un organismo poseen un idéntico genoma, es decir, todas cuentan con los mismos genes. Las diferencias entre unas células y otras se deben al diferente conjunto de genes que cada tipo celular tiene en funcionamiento. El conjunto de genes que va a funcionar en una célula adulta se determina mediante el seguimiento de un programa durante el desarrollo de los organismos. Las células madre embrionarias se comunican entre sí mediante señales moleculares y deciden, literalmente, cómo deben organizarse y situarse en el embrión y qué genes deben poner en marcha los distintos tipos de células hijas que derivarán de ellas, siguiendo el programa del desarrollo.

Para ponerse en marcha, los genes cuentan con unas regiones particulares de "letras", llamadas promotores, a las que se deben unir los llamados factores de transcripción. Estos son proteínas que se unen a las regiones promotoras y permiten la generación de ARN mensajero que, generalmente, será utilizado a continuación para fabricar una u otra proteína. Son estas, las proteínas, las que generan las maquinarias moleculares necesarias para que las células se localicen en el lugar adecuado

del organismo y realicen una función concreta. Así, durante el desarrollo, las células se van multiplicando, y a medida que lo hacen van también haciéndose diferentes y conformando los distintos órganos del animal adulto. Sin embargo, en el caso del sistema inmunitario, el programa de diferenciación celular no finaliza en el organismo adulto. En este caso, las células madre de la médula ósea generan continuamente sus diferentes tipos de células y las otras células de la sangre.

Puesto que cada tipo de célula inmunitaria posee un conjunto diferente de genes funcionando, con sus promotores correspondientes, ha sido posible identificar algunos cuyo funcionamiento se produce exclusivamente en un tipo celular concreto o incluso en un momento concreto del desarrollo de uno u otro tipo celular. Manipulando de manera ingeniosa la región promotora de uno de estos genes, podemos dejar marcada a la célula y a sus descendientes de una forma que facilita su visualización y seguimiento.

Mapeando el destino

Esto es lo que se consigue con la técnica del mapeo del destino celular, que, como su nombre indica, persigue localizar en el organismo, como si sobre un mapa se tratara, a las células derivadas de un determinado ancestro. Veamos cómo se consigue.

Una vez identificado el promotor de un gen que funciona exclusivamente en la célula original y en sus descendientes, este promotor es utilizado para fabricar un sistema genético sintético. El sistema es a continuación introducido en el genoma de un ratón de laboratorio, que va a utilizarse como organismo modelo para estudiar el destino de las células.

El sistema funciona de manera que va a dirigir la generación de una proteína llamada Cre. Esta es un enzima



capaz de cortar el ADN entre dos secuencias idénticas de 38 “letras”, llamadas loxp, que también forman parte de este sistema. Una vez cortado el ADN, el corte es reparado por las células y el ADN es unido de nuevo, pero en este proceso de reparación la zona de ADN situada entre las dos secuencias loxp es eliminada. En resumen, por tanto, el sistema genético genera una “tijera” de ADN que solo lo corta entre dos puntos concretos, las secuencias loxp. Además, solo lo corta cuando la tijera es producida. La tijera es el enzima Cre, que únicamente puede ser fabricada cuando el promotor del gen elegido comienza a funcionar en la célula ancestral de la que derivarán las células inmunitarias de un tipo particular.

Las propiedades de este sistema de recombinación, es decir, de corte y unión del ADN, permiten utilizarlo de manera muy ingeniosa para marcar a las células, que no es otra cosa que identificarlas con una marca. Para ello, el ADN que se coloca delante y detrás de las dos secuencias loxp, las que van a ser cortadas por el enzima Cre, es un ADN de frenado, es decir, un ADN que mantiene detenido el funcionamiento de otro gen que también se introduce en el genoma del ratón. Este gen genera una proteína fluorescente que va a conferir un color particular a las células cuando el gen que la produce se ponga a funcionar.

Inicialmente, el sistema genético que va a producir el enzima Cre no funciona en las células madre porque el promotor aún no se ha puesto en funcionamiento al inicio del desarrollo. Cuando las células madre comienzan a convertirse en el tipo particular de células hijas que ponen en marcha el promotor elegido, el enzima Cre comienza a producirse. Esta actúa ahora sobre las secuencias loxp y corta la región entre ellas, eliminado de este modo la zona de ADN que impedía el funcionamiento del gen de la proteína fluorescente. Este gen se pone así en funcionamiento y produce la proteína fluorescente, lo que permite que las células se coloreen cuando son iluminadas con cierto tipo de luz. En resumen, el sistema permite colorear solo a las células en las que el promotor del gen elegido se ha puesto a funcionar, y que, por tanto, son de un tipo concreto. De este modo, se pueden usar diversas técnicas de imagen, de microscopía etc., para estudiar dónde se encuentran las células coloreadas en el organismo del animal y qué hacen allí.

Descubrimientos útiles

Esta tecnología, y evoluciones más sofisticadas de ella, se ha utilizado para generar ratones de laboratorio en los que se han marcado diferentes tipos de células del sistema inmunitario. El marcaje ha permitido realizar interesantes descubrimientos que hubieran sido imposibles sin el empleo de esta técnica de mapeo del destino celular. Entre ellos, podemos mencionar que los macrófagos del corazón se renuevan continuamente de manera autónoma, mientras que los macrófagos del riñón se han generado durante el desarrollo embrionario y proceden del saco vitelino.

La tecnología todavía no se ha empleado para estudiar tal vez a las células aún más misteriosas del sistema inmunitario: los eosinófilos y los basófilos. No obstante, se han identificado promotores específicos en los ancestros de esas células. Estos promotores serán en el futuro inmediato utilizados para desarrollar ratones transgénicos que permitirán marcar esos tipos de células y avanzar de manera importante en el estudio de su distribución y de su función. El conocimiento que se adquiera puede ser importante para el tratamiento o la prevención de las alergias, en las que estas células están muy involucradas.

La tecnología del mapeo del destino celular también se ha utilizado para estudiar a los linfocitos T desde el momento en que se generan en el timo y también cuando se activan para luchar contra una infección. La técnica ha permitido identificar una nueva clase de células T CD8 implicada en la lucha contra la bacteria *Listeria* y contra el cáncer. También ha permitido estudiar la función de las células T reguladoras en la prevención del rechazo a trasplantes de corazón.

El futuro empleo de esta tecnología y de sus derivados promete no solo averiguar nuevas y tal vez insospechadas propiedades o funciones de las células del sistema inmunitario, e incluso identificar nuevos tipos celulares, sino adquirir conocimientos fundamentales que pueden ser de gran importancia para el desarrollo de, por ejemplo, novedosas estrategias de inmunoterapia contra el cáncer, o mejores vacunas.

Referencia: Scarlett E. Lee, Brian D. Rudd, Norah L. Smith. Fate-mapping mice: new tools and technology for immune discovery. January 27, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.01.004>

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

https://cienciaes.com/quilociencia/2022/03/11/metodos_cel/





La sinapsis inmunológica, donde convergen la inmunología y la biología celular



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,
Universitat Politècnica de València

Perspectiva histórica

Existe cierta convergencia en la forma y la función entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso. En la función, lo más evidente es la conexión bidireccional en el eje hipotálamo-hipofisiario y en la forma tenemos el mecanismo común de comunicarse las células a través de moléculas solubles de corto rango, en estrecha conexión. Esta idea ya viene de lejos pues en 1994 los inmunólogos Bill Paul (muy conocido por su libro *Fundamental Immunology* y por gestar la serie de *Annual Review in Immunology*) y Bob Seder escribieron un artículo especulativo que hablaba de la comunicación intercelular entre linfocitos, muy al estilo de las sinapsis entre neuronas. El punto crítico era la única acción infligida sobre una célula vecina y en contacto y no sobre el resto de las células de la vecindad. Muy pronto, en 1995 otro investigador, Abraham Kupfer, gracias a sus experimentos llegó a la misma conclusión, ahora sí, de forma empírica. Sus microfotografías revelaban una organización molecular en la zona de contacto de dos células al estilo de una diana de dardos, algo nunca visto hasta el momento en inmunología. A esta estructura se acordó llamarlo sinapsis inmunológica (SI). Posteriores estudios microscópicos con membranas artificiales y proteínas teñidas revelaron la incesante dinámica alrededor de la sinapsis y para ser más concreto alrededor del receptor de la célula T (TCR). Estas sinapsis se han extendido desde los linfocitos T hasta otros tipos celulares incluyendo, como no, a las células NK. De hecho, estos hallazgos sobre la sinapsis de NK's reveló la existencia de receptores inhibidores de las mismas. Y por ello no solamente hablamos de organización molecular para la activación celular sino también para su inhibición.

Aunque las similitudes son manifiestas entre neuronas y linfocitos, algo que nos tiene que quedar claro es la transitoriedad en los segundos.

Las neuronas tejen sus redes de comunicación axón, dendrita y soma de forma estable mientras que los linfocitos lo hacen de forma pasajera. Por ejemplo, un linfocito citotóxico se juntará a su diana y tras inducirle la lisis, en unos minutos buscará otra célula con la que establecer la nueva sinapsis.

Los complejos de activación supramolecular en el TCR

La activación de los linfocitos T se basa en la interacción entre el TCR y las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad que portan los péptidos antigénicos (MHCp). Debido a que los TCR y el MHCp están unidos a la superficie de la célula T y la célula presentadora de antígeno (APC) respectivamente, el inicio de una respuesta inmune requiere, literalmente, un agarre molecular entre ambas células. La sinapsis inmunológica es esa unión estable entre un linfocito T y una APC y en ella se organizan los distintos complejos de activación supramolecular (SMAC). Springer propuso una base teórica para esa organización de las moléculas en el SI, basada en el tamaño. El complejo de dos moléculas de adhesión, la LFA-1 con ICAM-1 es más grande (aproximadamente de 48 nm) que el complejo de TCR con MHCp (de unos 15 nm), más del triple. Por lo tanto, se predijo que las interacciones LFA-1/ICAM-1 y TCR/MHC se segregarían lateralmente dentro del área de contacto. Posteriormente, estudios en la organización supramolecular de la activación de las células T en 3D reveló grupos de TCR centrales prominentes rodeados por un anillo de moléculas de adhesión descritas como complejos de activación supramolecular central, periférico y distal, o cSMAC, pSMAC y dSMAC, respectivamente.

Así, todo el sistema de reconocimiento antigénico y transducción de señales del TCR, MHCp con



las quinasas Lck y PKC marcan el cSMAC, mientras que LFA-1, ICAM-1 y Talin (interacción con el citoesqueleto) marcan el pSMAC. El dSMAC en el borde exterior está enriquecido en la molécula CD45. Además, el dSMAC es un lamelipodio radial dinámico rico en actina F. La activación de las células T requiere la integración de señales durante horas o días. Es por ello que la SI requiere, además, la participación de la actividad de la actina y la miosina para permitir una rápida interconversión entre interacción estable y motilidad celular.

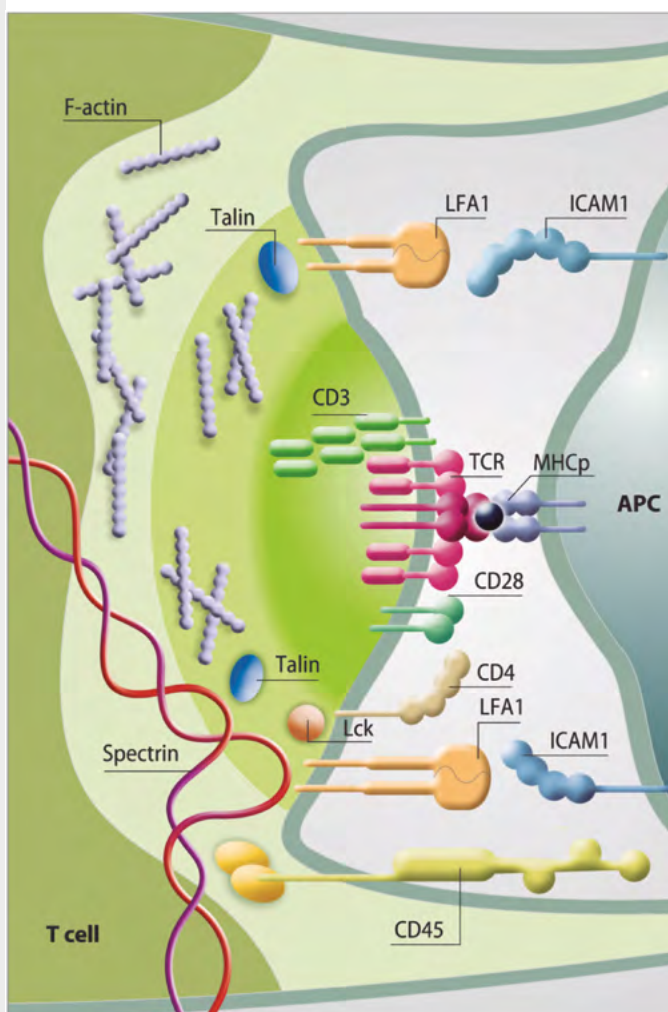
Se conoce bien la dinámica del mecanismo. Los TCR están inicialmente comprometidos en el dSMAC y se trasladan al centro en un proceso dependiente de esa actina F durante un período de unos 5 minutos. A continuación, las moléculas de adhesión forman el pSMAC al mismo tiempo que la primera ola de TCR llega al cSMAC. La señalización de TCR se inicia antes de la formación de cSMAC y segundos después del contacto con el antígeno, y corresponde a la formación de pequeños microgrupos de TCR que reclutan toda la cascada de estimulación temprana de TCR y preceden a la movilización de

calcio. El tamaño de estos microgrupos depende de la densidad de TCR y MHCp y de la calidad de la interacción, pero la señalización después de 15 a 30 minutos es sostenida por 10 a 20 TCR. Estos microgrupos con el TCR se forman en la periferia y se trasladan al centro continuamente durante la señalización sostenida. El CD28 y el TCR muestran una combinación fascinante de aislamiento e interdependencia que es fundamental para entender la tolerancia inmunológica. En el modelo clásico de dos señales, el TCR y las señales coestimuladoras positivas deben aislarse entre sí. Esto permitiría que el sistema tome decisiones deterministas basadas en distintas entradas de los sistemas de reconocimiento adaptativo e innato. En concreto, CD28 solo se activa después de que se inicien las interacciones TCR-MHCp. Las interacciones CD28-CD80 son nucleadas por los microcomplejos de TCR-MHCp y ordenadas en el cSMAC.

La transducción a través de la sinapsis inmunológica

El complejo TCR carece de actividad catalítica intrínseca pero tiene 10 zonas de activación de tirosinas citoplasmáticas. El complejo TCR se asocia con tres tirosina-quinasas no receptoras para fosforilar estos sitios y transducir señales al interior de la célula. Sin embargo, la co-expresión del complejo TCR con dos de estas quinasas, Lck y la quinsa asociada a ζ de 70 kDa (ZAP-70), da como resultado una activación espontánea. Con el fin de preservar la homeostasia inmunológica y como mecanismo de control, dicha activación puede ser desactivada por: (a) Csk, una quinsa reguladora negativa Lck; (b) una proteína de acoplamiento necesaria para llevar Csk a la membrana, y (c) la tirosina fosfatasa transmembrana CD45, que contrarresta la actividad inhibitoria de Csk. Además, CD45 tiene un gran dominio extracelular que se proyecta a ~22 nm desde la superficie celular. Por lo tanto, CD45 se excluye cuantitativamente de áreas en las que las membranas de células T y APC están lo suficientemente cerca como para permitir la interacción TCR-pMHC.

Una vez que se enciende la cascada de quinsa proximal de TCR, el TCR comprometido necesita reclutar LAT, un adaptador palmitoilado, para propagar la señalización aguas abajo. El TCR y el LAT están segregados basalmente en dominios submicrométricos a los que se refieren Lillemeier et al. como islas de proteínas. La fosforilación progresiva de LAT sirve como andamiaje para el ensamblaje cooperativo de un complejo de señalización macromolecular, conocido como el signalosoma LAT, mediante el reclutamiento de PLC- γ 1, Grb2/Sos y Gads/SLP-76/Vav/NCK/WASP. Una tercera



Esquema representativo de una sinapsis inmunológica.
Tomado de Meissner JM, et al PLoS ONE 2017.

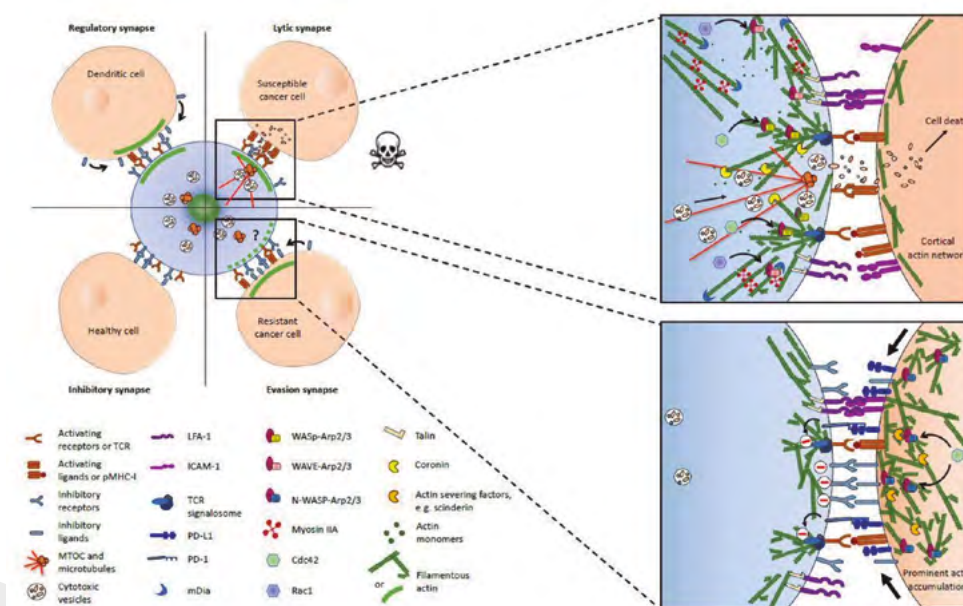


tirosina kinasa no receptora, Itk, fosforila y contribuye a la activación de PLC- γ 1. El ensamblaje del signalosoma LAT es fundamental para la transmisión de señales al interior de la célula al generar los segundos mensajeros de inositol trifosfato y diacilglicerol. La reconstitución in vitro del signalosoma LAT revela que el complejo de señal multicomponente representa una fase fluida separada en una interfaz de membrana y tiene una interacción recíproca íntima con la actina F. Tales observaciones son consistentes con la activación de PLC- γ por focos de actina F dependientes de WASP asociados con microclusters TCR y LAT. Por lo tanto, la formación de la SI depende de la actina F, mientras que los microtúbulos y los filamentos intermedios son en gran medida imprescindibles para la formación del patrón radial. La activación de las células T también

se ve favorecida por la presentación de pMHC en superficies con dimensiones similares a las de una APC.

Consideraciones finales

La SI es fundamental para la correcta activación de las células T. En primer lugar, proporciona una señal de parada que coordina el reconocimiento de antígenos y la migración de células T. En segundo lugar, el papel esencial del citoesqueleto de actina en la activación de las células T está relacionado con el papel de la actina en la formación de la SI. En tercer lugar, la SI proporciona un marco para la integración ordenada del TCR y otras señales inmunitarias como la interacción CD28-CD80.



Importancia del citoesqueleto de actina en la formación de la sinapsis inmunológica.

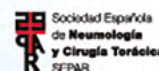
Tomado de Wurzer H, et al Cells 2019.

- Onnis, A., & Baldari, C. T. (2019). Orchestration of Immunological Synapse Assembly by Vesicular Trafficking. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 7). <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00110>
- Basu, R., & Huse, M. (2017). Mechanical Communication at the Immunological Synapse. *Trends in Cell Biology* (Vol. 27, Issue 4, pp. 241–254). <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.10.005>
- Dustin, M. L., & Choudhuri, K. (2016). Signaling and Polarized Communication Across the T Cell Immunological Synapse. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 32, 303–325. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100814-125330>
- Dustin, M. L. (2014). The immunological synapse. *Cancer immunology research* (Vol. 2, Issue 11, pp. 1023–1033). <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0161>
- Fritzsche, M., & Dustin, M. L. (2018). Organization of immunological synapses and kinapses. *Structural Biology in Immunology: Structure and Function of Novel Molecules of Immunologic Importance* (pp. 1–37). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803369-2.00001-2>
- Hammer, J. A., Wang, J., Saeed, M., & Pedrosa, A. (2019). Origin, Organization, Dynamics, and Function of Actin and Actomyosin Networks at the T Cell Immunological Synapse. *Annual Review of Immunology*, 37, 201–224. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718>
- Meissner JM, Sikorski AF, Nawara T, Grzesiak J, Marycz K, Bogusławska DM, et al. (2017) α -spectrin in T cells is involved in the regulation of cell-cell contact leading to immunological synapse formation? *PLoS ONE* 12 (12): e0189545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189545>
- Wurzer H, Hoffmann C, Al Absi A, Thomas C. Actin Cytoskeleton Straddling the Immunological Synapse between Cytotoxic Lymphocytes and Cancer Cells. *Cells*. 2019; 8(5):463. <https://doi.org/10.3390/cells8050463>

I Simposio multidisciplinar de enfermedades autoinmunes sistémicas

I Simposio Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Madrid, 18 al 19 de marzo de 2022



Compilado por:

Luis Fernández Pereira, Servicio de Inmunología y Genética Molecular, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Marcos López, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Universidad de Cantabria

El 18 y 19 de marzo tuvo lugar el I Simposio Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas que congregó por primera vez a seis sociedades científicas implicadas en el manejo clínico de estas enfermedades: Sociedad Española de Inmunología (SEI), Sociedad Española de Reumatología (SER), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Patología Respiratorias (SEPAR), Sociedad Española de Nefrología (SEN) y Academia Española de Dermatología y Venerología (AEDV). El simposio contó con más de 700 participantes en formato mixto (presencial-virtual) y en él se llevó a cabo una actualización exhaustiva de gran parte del espectro de las enfermedades autoinmunes sistémicas y en donde la Sociedad Española de Inmunología tuvo un papel destacado. La valoración por los participantes y las sociedades científicas organizadoras es muy satisfactoria y ya se comienza en la organización de la segunda edición que tendrá lugar en Madrid, en el tercer viernes-sábado de enero de 2023.

A continuación, se resumen los principales mensajes de cada intervención.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Espectro clínico de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso

Isabel Bielsa Marsol (Dermatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol)

Su ponencia se centró en el abordaje clínico del lupus eritematoso, mediante el diagnóstico diferencial de la enfermedad, su clasificación, sus manifestaciones clínicas y la exposición de casos clínicos. El lupus eritematoso (LE) fue concebido en el ámbito dermatológico, cuyo término fue acuñado a mediados del s.XIX, a fin de diferenciarlo de lesiones de tipo tuberculoso y se caracteriza por lesiones cutáneas variadas (mucho más frecuentes que la propia enfermedad autoinmune en sí misma, de gran interés pronóstico) con una importante prevalencia en mujeres.

Desde una perspectiva dermatológica, el lupus eritematoso se clasifica en función de la presencia de lesiones cutáneas, que pueden ser específicas (más frecuentes y permiten por sí mismas un diagnóstico preciso de la enfermedad, lupus eritematoso cutáneo -LEC-) o inespecíficas (infrecuentes y asociadas a una manifestación sistémica de la patología), según se detecte o no la presencia de dermatitis de la interfase en la microscopía.



Dentro de las primeras, se encuentran: LE cutáneo crónico, LE cutáneo subagudo, LE cutáneo agudo y otras formas. Mientras que en las segundas destacan: vasculopatía trombótica, LE neutrofílico y miscelánea. Todo ello pone de manifiesto la relevancia del abordaje multidisciplinar de esta enfermedad autoinmune, con un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que la sufren.

Biopsia y re-biopsia en el manejo de la nefritis

Enrique Morales Ruiz (Nefrología, Hospital 12 de octubre de Madrid)

Trató el tema de la afectación renal en el lupus eritematoso sistémico (LES) y su tratamiento. Actualmente, se divide en dos fases: la de inducción y la de mantenimiento. Este esquema se usa de forma generalizada en todos los pacientes, basado sobre todo en corticoides y otros inmunosupresores. Y en muchas ocasiones no se alcanza la remisión completa, además de los efectos secundarios que comporta, para evitarlos se afirmó que se deberían incluir anticuerpos monoclonales. Por tanto, el doctor propone un cambio de estrategia donde exista una combinación de tratamientos y no se use solo un tipo para la inducción o mantenimiento. También se comentó la necesidad de biomarcadores diagnósticos y de seguimiento, pero no existe ninguno claramente útil. En el caso de la biopsia, que sigue siendo el gold standard diagnóstico, el doctor expuso que, no solo hay que centrarse en el análisis del glomérulo, sino también en los vasos, túbulos o intersticio, que nos ayudarán a determinar con mayor sensibilidad el grado de afectación renal. De particular importancia puede ser valorar el nivel de linfocitos T CD8 o CD4 infiltrados. En cuanto a las re-biopsias, parecen tener sentido en pacientes en los que se quiere eliminar la inmunosupresión o cuando no hay una buena progresión. Finalmente, Morales concluyó remarcando la necesidad de individualizar los tratamientos atendiendo a unos buenos marcadores diagnósticos que sean capaces de definir los diferentes perfiles.

Afectación neurológica (neurolupus)

Jaime Calvo Alén (Reumatología, Hospital Universitario Araba)

Calvo Alén habló de neurolupus. Explicó que, a pesar de ser una patología infrecuente, un 52% de los pacientes con LES pueden llegar a presentar sintomatología neuropsiquiátrica. Sin embargo, sólo en un 31% de los casos se puede atribuir con seguridad estos síntomas a la enfermedad. Parte de la dificultad reside en la heterogeneidad de la sintomatología, con hasta 19 posibles manifestaciones descritas en el nomenclátor desarrollado por la ACR. La mayoría están asociadas a sistema nervioso central, siendo las afectaciones del estado del ánimo las más frecuentes, aunque también está descrita la afectación del sistema nervioso periférico. Para facilitar la atribución de los síntomas al LES, en 2015, Bortoluzzi et al propusieron un algoritmo basado en un score para obtener una probabilidad de atribución.

Además, el Calvo también comentó el abordaje de un paciente con neurolupus. Es importante tener en cuenta los mecanismos posibles para explicar la etiología del neurolupus: principalmente la vía isquémica, asociada a anticuerpos anti-fosfolípidos, y la vía inflamatoria. Ambos mecanismos pueden dar lugar a cuadros focales o difusos. Por ello, el estudio del paciente con sospecha de neurolupus debe ser exhaustivo y debe incluir: bioquímica que permita descartar otras patologías, estudio de autoinmunidad, incluyendo estudio de complemento y de autoanticuerpos, análisis del LCR que descarte patología infecciosa, y pruebas de imagen (RMN). El tratamiento suele incluir pulsos de corticoides, inmunosupresores clásicos e incluso rituximab. Por desgracia, y dada la infrecuencia del neurolupus, actualmente falta evidencia en los tratamientos y aún suelen estar basados en experiencia.



ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

Inmunología en la enfermedad pulmonar intersticial difusa

Laura Martínez Martínez (Inmunología, Hospital Sant Pau)

La enfermedad pulmonar intersticial puede ser primaria (sarcoidosis, neumonitis eosinofílica...) o secundaria a factores ambientales, conectivopatías o fármacos o puede ser idiopática. Dentro de esta última destaca la Fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Para su diagnóstico de la FPI lo primero debe ser excluir posibles causas inmunológicas y para ello contamos con distintas herramientas.

La primera de ellas es la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta y en segundo lugar la realización de perfiles de miositis. Con estos perfiles tratamos de encontrar anticuerpos con una especificidad concreta que justifique el cuadro clínico del paciente. Para ello disponemos de kit comerciales que presentan problemas de especificidad y sensibilidad debidos a los pocos sueros que se utilizan para su validación en los anticuerpos menos prevalentes. Otra posibilidad más sensible aunque con menos disponibilidad es la realización de ensayos caseros como la inmunoprecipitación.

La doctora Laura Martínez Martínez se basa en un caso clínico para ilustrar todo lo anteriormente explicado. Se trata de un paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial con un resultado de inmunofluorescencia indirecta positivo. Presenta un patrón compatible con el habitualmente presentado en anticuerpos anti-sintetasa por lo que se le realiza un perfil de miopatías con un kit comercial que resultó negativo. Ante la alta sospecha clínica y la IFI sugestiva se decide realizar nuevas determinaciones por métodos caseros llegando finalmente a caracterizar un anticuerpo anti-OJ.

Por último, se centra en la escasa utilidad que pueden tener algunos biomarcadores como el KL6 en el momento del diagnóstico, pero su potencial en el seguimiento de pacientes con conectivopatías y así monitorizar a pacientes que no tienen EPID al inicio del diagnóstico.

IPAF ¿dónde estamos hoy?

Belén López-Muñiz Ballesteros (Servicio de Neumología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid)

En 2015 surgió la necesidad de unificar los diagnósticos de los pacientes que se presentaban con enfermedad pulmonar intersticial (EPID) pero que no cumplían todos los criterios reumatológicos de enfermedad autoinmune sistémica (EAS). Se propuso agruparlos bajo el cartel de neumonía intersticial con rasgos autoinmunes (IPAF). Para su diagnóstico, el paciente debía presentar EPID, excluir otros diagnósticos asociados, no cumplir criterios de EAS y cumplir al menos dos de los tres dominios (clínico, serológico y morfológico) de IPAF (1).

Actualmente, existen controversias entorno al concepto de IPAF. Para empezar, en el dominio morfológico no se incluye el patrón de Neumonía Intersticial Usual (NIU) aunque se ha demostrado que su presencia influye en el tratamiento y el pronóstico del paciente ya que la IPAF con NIU tiene mayor mortalidad que la IPAF sin NIU. En cuanto al abordaje de estos pacientes, aunque las series de pacientes son cortas (entre 2 y 5 años de seguimiento) y no hay ensayos clínicos, protocolos o guías que lo recomienden, su manejo debe ser estrecho y multidisciplinar. La detección de pacientes con IPAF es importante porque tienen buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y antifibrótico. Además, en algunas series, entre un 10% y un 20% de los pacientes con IPAF acababan cumpliendo criterios de EAS. Los factores de riesgo más importantes eran la presencia del dominio serológico, el sexo femenino y el patrón de Neumonía Intersticial No Específica (NINE) (2).

Aún hay algunas preguntas por responder en relación con la inclusión y exclusión de ciertas manifestaciones clínicas y autoanticuerpos en los criterios de IPAF. Por ejemplo, algunas manifestaciones clínicas como la dismotilidad esofágica o el síndrome seco no están incluidas en el dominio clínico. Por otro lado, los anticuerpos antisintetetasas están incluidos en el dominio serológico, aunque son altamente específicos para la miositis mientras que los ANCA no lo están.



En resumen, el patrón de NIU, dada su asociación con un peor pronóstico, debería estar incluido en el dominio morfológico. Los pacientes con IPAF tienen una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y antifibrótico y, a parte, tienen más riesgo de desarrollar una EAS. Finalmente, aún se necesitan ensayos clínicos y estudios prospectivos aleatorizados para entender la IPAF y estudiar su manejo, evolución y pronóstico.

Tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa fibrosante progresiva en las enfermedades autoinmunes Sistémicas: inmunomoduladores o antifibróticos

Claudia Valenzuela (Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid)

El espectro de las enfermedades intersticiales va desde la inflamación a la fibrosis, pudiendo presentarse ambos fenómenos en las conectivopatías. En particular, en las EPID asociadas a las conectivopatías el proceso patogénico va desde la inflamación (*trigger* autoinmune) que al progresar puede conducirnos hasta fibrosis, teniendo que elegir entonces diferentes tratamientos que puedan modificar el curso de la enfermedad. En los últimos años destaca el aumento de la evidencia del uso de los antifibróticos en el tratamiento farmacológico de las EPID asociadas a conectivopatías. En pacientes con afectación pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica y a artritis reumatoide (AR), se ha visto en estudios con varios fármacos inmunosupresores que realmente la evidencia con inmunosupresión es limitada.

Es especialmente complejo el manejo de pacientes con fenotipo fibrosante progresivo, con un comportamiento similar a la fibrosis pulmonar idiopática, entre los que se encuentran pacientes con EPID asociados a conectivopatías. Los estudios con antifibróticos están teniendo buenos resultados habiéndose aprobado Nintedanib, con el que se ve una mejoría de la pérdida de función pulmonar, independientemente de la etiología de la EPID, teniendo además un buen perfil de seguridad. También hay ensayos con resultados prometedores con pirfenidona.

En conclusión, en la decisión de tratamiento en las EPID asociadas a enfermedades inflamatorias sistémicas, es fundamental el trabajo multidisciplinar para identificar de forma individualizada la progresión fibrosante para asociar antifibróticos al tratamiento inmunosupresor y poder mejorar la respuesta.

VASCULITIS MEDIADAS POR ANCA

ANCA, un viejo conocido en el escenario actual

Juan Irure Ventura (Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)

Desde 1982 con la asociación de los ANCA y la glomerulonefritis, pasando por la identificación de los patrones ANCA, especificidades y el descubrimiento de la patogenia de estos hasta hoy en día, la clasificación de las vasculitis ha ido evolucionando debida al desarrollo de nuevos inmunoensayos. Así, se han determinado los criterios de clasificación de vasculitis (ACR/EULAR 2022) donde según la especificidad y el patrón de IFI se aplica un *score* a cada tipo, dándole importancia a la determinación de ANCAs.

Uno de los cambios más determinantes del consenso de 1999 al de 2017 es el circuito recomendado para el estudio. Mientras que en el consenso de 1999 ante la sospecha de vasculitis se recomendaba la determinación de ANCAs por IFI como *screening*, en el de 2017 se recomienda la determinación de MPO/PR3 por inmunoensayo de fase sólida y en los casos negativos es cuando se realizaría la IFI. Esto es debido a la gran variabilidad de las técnicas de IFI y la mayor sensibilidad y especificidad de las técnicas de fase sólida tal y como se ha visto en el estudio multicéntrico EUVAS. También se le da importancia al título de anticuerpos y para evitar variaciones por la técnica, se recomienda la estandarización de resultados mediante la razón de verosimilitud. También hay que tener en cuenta el contexto clínico ya que un resultado negativo para ANCA no excluye la vasculitis.

Como conclusión, se ha planteado la necesidad de actualización de estrategia para la determinación de ANCA.



Vasculitis cutáneas: parámetros clínicos y biológicos de gravedad

Vicente García-Patos Briones (*Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*)

Vicente García-Patos presentó una interesante ponencia sobre los parámetros clínicos y biológicos de gravedad en las vasculitis cutáneas. Durante la ponencia, remarcó la importancia de la coordinación entre los datos clínicos, histológicos y de laboratorio para abordar el estudio de las vasculitis, debido al carácter ampliamente heterogéneo de este grupo de enfermedades. García-Patos estuvo repasando conceptos generales sobre las vasculitis, destacando su presentación clínica según el tamaño del vaso afectado (vasculitis de vaso pequeño, mediano o grande) de acuerdo con el consenso de Chapel Hill del 2012. Sobre las vasculitis de pequeño vaso, explicó la importancia de incluir en el diagnóstico diferencial la meningococemia crónica, ya que también se puede manifestar con dolores articulares y púrpura palpable a nivel de las extremidades inferiores. Además, comentó que las vasculitis cutáneas asociada a conectivopatías (como LES, artritis reumatoide u otras) pueden presentarse en forma de eritema *elevatum* de pequeño vaso en codos y rodillas. En cuanto a las vasculitis asociadas a ANCA, el ponente mencionó la similitud de la clínica respiratoria entre el consumo de cocaína adulterada con levamisole y la granulomatosis con poliangeítis (GPA). En este contexto, hizo hincapié en que los ANCA asociados al consumo de cocaína son generalmente anti-elastasa o anti-catepsina G pero en ocasiones pueden ser anti-PR3, lo cual puede complicar el diagnóstico. Finalmente, García-Patos concluyó la ponencia señalando la actitud a seguir ante la sospecha de una vasculitis cutánea: confirmando por biopsia, descartando afectación sistémica e investigando el mecanismo fisiopatológico.

Nuevas terapias en Vasculitis ANCA+. Bloqueantes del complemento

Gema Fernández Juárez (*Nefrología, Hospital Universitario de Alcorcón*)

Tras una breve introducción de la enfermedad y la situación de la nueva terapia para la misma, la ponente presentó el primer modelo animal desarrollado de vasculitis asociada a ANCA junto con los experimentos que permitieron descubrir el papel de la vía alternativa del complemento en la génesis de glomerulonefritis necrotizante con semilunas. También mostró diversos estudios que presentaban a C3d como un nuevo marcador pronóstico de la enfermedad, así como bajos niveles de C3 como indicador de un peor desenlace.

Una vez presentado el papel del complemento en el desarrollo de la enfermedad, se introdujo al nuevo fármaco en estudio: Avacopan. Este es un inhibidor oral muy selectivo para el receptor de C5a. Se demostraron los buenos resultados obtenidos tanto en los ensayos preclínicos como en los ensayos en fase II y se presentó la situación actual del ensayo clínico en fase III para vasculitis severas. También se señaló la ventaja del Avacopan frente a otros fármacos al no bloquear la formación del complejo de ataque a membrana.

En la última parte de la charla se trataron asuntos pendientes como podía ser el comportamiento de los distintos componentes de la vía alternativa durante la enfermedad. Se presentaron diversos haplotipos relacionados con una susceptibilidad aumentada para la enfermedad, así como datos de que diversos factores reguladores como los factores H o B se encuentran en niveles más bajos en pacientes que no alcanzan la remisión de la enfermedad. Estos datos presentan a los factores reguladores del complemento como futuras opciones terapéuticas.



CONFERENCIA MAGISTRAL

Impacto de la infección por COVID19 en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Ivan Cusácovich Torres (Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valladolid)

La aparición del SARS-CoV-2 y sus múltiples variantes hizo que los clínicos se centrasen en dilucidar cómo iba a ser el curso de la enfermedad y los posibles tratamientos para evitar la gravedad de la infección. Se ha descrito que los pacientes que toman corticoides es más fácil que tengan una enfermedad grave, e independientemente de la enfermedad autoinmune que se padezca, se contagian igual. Además, todas las comorbilidades influyen en la hospitalización y en la mortalidad.

Analizando los tratamientos inmunosupresores, los títulos de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 son menores en pacientes que toman metrotexato, y en menor medida, corticoides. En pacientes tratados con rituximab no se producen anticuerpos, pero a medida que aumentan los linfocitos B, van aumentando los títulos de anticuerpos. Además, parece que tener una enfermedad autoinmune no es una contraindicación para la vacunación.

Sobre los tratamientos inmunomoduladores en el COVID-19, el primer fármaco que mostró eficacia fue la dexametasona, que es útil cuanto peor esté el paciente, sobre todo los que están en ventilación mecánica no invasiva. Los pacientes que no necesitan oxígeno pueden incluso empeorar el pronóstico. Otro fármaco, el tocilizumab, muestra una respuesta muy rápida al tratamiento y un descenso de mortalidad del 3%.

Un ensayo clínico de anakinra muestra como los pacientes se recuperan mejor. Ensayos clínicos como el de anakinra y RECOVERY muestran mejoría en cuanto a recuperación. Baricitinib disminuye la mortalidad en pacientes ya estaban tratados. Tanto molnupiravir como sotrovimab muestran que son capaces disminuir la gravedad de la infección al tomarlo cuando la enfermedad es leve. La aparición de mutaciones en la proteína de fusión que ha hecho que algunos anticuerpos monoclonales dejen de funcionar. El sotrovimab de momento es útil para casi todas las variantes aunque el linaje BA.2 está casi en el límite.



SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Relevancia clínica de los anticuerpos antifosfolípidos no incluidos en los criterios de SAF.

Antonio Serrano Hernández (Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre)

Su conferencia se centra en el papel esencial de los anticuerpos antifosfolipídicos, cuya diana principal son las proteínas de unión a fosfolípidos, presentes de forma permanente en los pacientes que padecen SAF (patología multisistémica de carácter autoinmune que cursa con trombosis vascular y/o morbilidad gestacional, criterios clínicos esenciales para su diagnóstico).

Uno de los mayores retos en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta patología autoinmune es la detección de anticuerpos antifosfolipídicos fuera de criterio (seronegativos para anticuerpos anti-cardiolipina y anti-B2GP1), pero con gran trascendencia en su uso clínico. Se identifica la IgA anti-B2GP1 como responsable principal del desarrollo de SAF y esencial cuando el resto de las pruebas son negativas y el paciente presenta criterios clínicos de la patología, con una sensibilidad cerca del 99% en sistemas de detección de fase sólida (ELISA). Asimismo, la presencia de este anticuerpo constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ICTUS. En esta línea, la detección de IgA anti-aB2GP1 se asocia a un mayor riesgo de trombosis entre los pacientes con disfunción renal (diálisis y/o trasplantados). En este mismo sentido, la anti-PS/PT se asocia con trombosis y morbilidad gestacional. Así, el uso clínico de IgA anti-B2GP1 e IgG/M anti-PS/PT ha logrado duplicar el número de pacientes identificados que cursan la enfermedad y presentan criterios clínicos.

Tratamiento del síndrome antifosfolipídico. ¿Anticoagulación de por vida?

María José Cuadrado Lozano (Reumatología, Clínica Universitaria de Navarra)

La exposición se centró en los diferentes eventos trombóticos en el SAF y la estrategia en cuanto al tratamiento anticoagulante (AC) que debemos adoptar. En el caso de tromboembolismos venosos, retirar el tratamiento anticoagulante dependerá factores asociados provocados o no. En el caso de trombosis arterial no hay literatura sobre la retirada de los AC, por tanto, mantener al paciente solo con antiagregantes (AAS) es controvertido y va a depender del control de otros factores de riesgo cardiovascular asociados. También nos habló de pacientes que negativizan anticuerpos, influyendo en esta negativización y la recurrencia de trombos la presencia de Lupus Eritematoso sistémico (LES) o el uso de tratamientos inmunosupresores. Se remarcó la existencia del factor tisular (FT) y cómo influye en la persistencia de alteraciones en la coagulación en pacientes que han negativizado anticuerpos o tratados solo con AAS. Por lo que, Cuadrado remarcó la importancia de no retirar AC en pacientes con SAF y eventos trombóticos no provocados. Por ello, se plantea la posibilidad del uso de tratamientos alternativos como las estatinas, ya que disminuyen los niveles de FT o de la hidroxiclороquina, que disminuye la inflamación en estos pacientes y actúa en el tamaño del trombo. También se plantea el Daratumumab como alternativa, ya que bloquea las células plasmáticas disminuyendo los niveles de anticuerpos, que conlleva una reducción de los niveles de interferón de tipo 1 en el LES, lo que podría ser útil en el SAF.

Síndrome antifosfolipídico obstétrico en el siglo XXI

Ángel Robles Marhuenda (Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz)

Ángel Robles habló del síndrome antifosfolipídico (SAF) obstétrico. El SAF conlleva trombosis, pero también inflamación e implicación del endotelio. La placenta es un órgano repleto de endotelio que además requiere una tolerancia inmunológica especial. Todo ello genera el sustrato ideal para que se manifieste el SAF. Éste se puede diagnosticar en base a criterios clínicos y de laboratorio como la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos (anticoagulante lúpico, ac. Anticardiolipinas o ac anti-β2 glicoproteína I). Sin embargo, además del SAF obstétrico clásico hay más escenarios a considerar: morbilidad obstétrica asociada a SAF,



pacientes con anticuerpos que no cumplen los criterios clínicos obstétricos; SAF seronegativo obstétrico, que consiste en la situación opuesta, y SAF catastrófico en gestante. En casos seronegativos reales, la biopsia de placenta puede ser útil para demostrar que se trata de un proceso inmunomediado. Actualmente existe un algoritmo (GAPSS) para SAF pero no está validado para embarazo. Sin embargo, Robles comenta que probablemente en un futuro se podrá estratificar el riesgo de las pacientes en la valoración preconcepcional y quizás incluso adaptar el tratamiento adecuadamente en cada etapa gestacional. Lo que sí está claro es que el riesgo trombótico aumenta a lo largo del embarazo. En el primer trimestre el trofoblasto activa la vía de NFκB mientras que en el tercero la inflamación es más dependiente de monocito y factor tisular. Se alcanza el mayor riesgo trombótico en el puerperio. Actualmente el tratamiento consiste en antiagregación y anticoagulación, en distintas pautas según los eventos trombóticos previos pero se tiende cada vez más a terapias anti-inflamatorias.

MISCELÁNEA

Calcinosis cutis: hacia un algoritmo terapéutico

Concepción Postigo Llorente (Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid)

La calcinosis cutis es el depósito de sales de calcio en la piel y tejidos subcutáneos. Actualmente se reconocen 5 subtipos en base a la causa subyacente y de la alteración o no del metabolismo del fósforo y el calcio. La calcinosis distrófica aparece sobre todo en enfermedades del tejido conectivo, especialmente en la esclerodermia y la dermatomiositis. Son principalmente cristales de hidroxipatita que dan lugar a una reacción inflamatoria. No está clara la causa de la formación de estos cristales pero parece que se relaciona con la hipoxia crónica, el daño estructural, las anomalías en los mecanismos que regulan la mineralización y la inflamación. Las manifestaciones clínicas son dolor, úlceras, limitación funcional, compresión nerviosa o infecciones.

En cuanto a la calcifilaxia, es una arterioloesclerosis con isquemia cutánea. Es común en pacientes dializados con afectación proximal de miembros inferiores y tronco o en pacientes hipertensos, diabéticos o tratados con antagonistas de la vitamina K. En este caso hay calcificaciones de pequeños vasos a diferencia con la calcinosis distrófica.

La mayor sensibilidad para el diagnóstico y el seguimiento es con la radiografía.

Por último, no hay guías para el manejo de la calcificación distrófica. Posibles tratamientos serían aquellos que interfieren en el metabolismo del fósforo y el calcio como los bifosfonatos o el tiosulfato sódico. Hay poca evidencia de la posible utilidad de las Inmunoglobulinas intravenosas. Respecto a fármacos biológicos hay respuestas muy pobres a rituximab. En cuanto a los anti-TNF como infliximab parecen resultados más prometedores en pacientes con dermatomiositis. Es importante trabajar en nuevas guías y fundamental en estos pacientes el control del dolor y las infecciones.

Terapias biológicas en el síndrome de Sjögren

José Luis Andréu Sánchez (Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre)

El síndrome de Sjögren primario (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la hiperactividad de los linfocitos B. La respuesta autoinmune se dirige principalmente contra las glándulas exocrinas aunque más del 50% de los pacientes desarrollaran afectaciones extraglandulares y hasta un 10%, un linfoma.

Para valorar la evolución de la enfermedad existen dos tipos de herramientas; las subjetivas, basadas en escalas-cuestionarios que los pacientes rellenan [principalmente el EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)]. Las herramientas objetivas engloban los test de función lacrimal, los de función salival y la biopsia de



glándula salival menor, entre otros. Adicionalmente existe la escala EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI).

Actualmente, el tratamiento del SS se basa en los corticoides y otros fármacos inmunosupresores. Algunas de las herramientas para evaluar el SS se han utilizado como variables de desenlace en ensayos clínicos para aumentar el arsenal terapéutico.

Cabe destacar que la inmensa mayoría de ensayos clínicos en SS no han demostrado eficacia frente a placebo. Los fármacos que han fracasado han sido: los anti-TNF (Infliximab y Etanercept), un anti-CTLA4 (Abatacept), un anti-receptor de la IL-6 (Tocilizumab) y el anti-CD20 (Rituximab) aunque en un subgrupo con afectación del sistema nervioso periférico asociada a vasculitis crioglobulinémica demostró eficacia (3–11). Adicionalmente, un anti-BAFF (Belimumab) también fracasó aunque en un estudio, la combinación de Rituximab y Belimumab consiguió deplecionar mejor los linfocitos B en la glándula salival que ambos fármacos por separado (12,13). Finalmente, un anti-receptor de BAFF con capacidad citotóxica mediada por anticuerpos (Ianalumab) y un anti-CD40 (Iscalimab), arrojaron algo de esperanza al demostrar diferencias en ESSDAI pero no en ESSPRI (14,15).

Algunas de las razones de estos fracasos podrían ser que las dianas no son relevantes en SS o no quedan adecuadamente inhibidas. A parte, si el daño orgánico y/o glandular está establecido y es irreversible habría que replantear el reclutamiento de pacientes en los ensayos clínicos. Finalmente, las escalas o desenlaces utilizados puede que sean defectuosos. En ese sentido se ha desarrollado la escala CRESS que aúna datos subjetivos y datos objetivos en una misma escala (16). Utilizando el CRESS, los ensayos con Rituximab y Abatacept hubieran mostrado resultados estadísticamente significativos.

En conclusión, el tratamiento inmunosupresor convencional sigue siendo la primera línea de tratamiento del SS aunque disponemos de algunos biológicos (Rituximab, Belimumab y Abatacept) para afectaciones extraglandulares concretas. Ianalumab e Iscalimab son dos fármacos prometedores. Hay que ver el desempeño de la escala CRESS pero está claro que hay que seguir buscando nuevas dianas terapéuticas en SS con el uso de las ómicas.

Afectación del sistema nervioso central: síndrome de Sjögren vs esclerosis múltiple

Manuel Ramos Casals (Medicina Interna, Hospital Clinic Barcelona)

La afectación del sistema nervioso central en el síndrome de Sjögren (SS) se presenta en torno a un 2% de los casos. La frecuencia de esclerosis múltiple (MM) en pacientes con SS sería en torno a un 1,3%. Por otro lado, la frecuencia de SS en pacientes diagnosticados de EM sería en torno al 2,6%, que aunque pueda padecer baja, es hasta diez veces superior a la de la población general. El reto en la práctica clínica actual sería distinguir la etiología de las lesiones desmielinizantes que se pueden presentar en pacientes con síndrome de Sjögren.

La etiología mayoritaria de estas lesiones los pacientes con SS sería vascular en más del 80% de los casos. La presencia de las mismas se asociaría mayoritariamente a factores de riesgo cardiovascular y a edad avanzada. En el caso de presentarse lesiones inflamatorias en el SNC de pacientes con SS primario se recomienda también el estudio de biopsia de glándulas salivales en pacientes Ro/La/Ro 52 negativos.

Pero lo principal, sería la valoración multidisciplinar de neurólogos y neuroradiólogos expertos, para poder distinguir las lesiones desmielinizantes causadas por EM de las lesiones de sustancia blanca presentes en los pacientes con SS sin EM asociada. Sin olvidar que la principal causa de lesiones inflamatorias del SNC en un paciente con SS primario es la coexistencia con una EM. Esto permite facilitar el diagnóstico y posibilita ofrecer un abordaje terapéutico óptimo en los pacientes con SS y afectación de sistema nervioso central.



VASCULITIS

Marcadores de actividad en vasculitis de gran vaso. El papel de la clínica y la imagen

María Cinta Cid Xutglá (Reumatología, Hospital Clinic Barcelona)

Las vasculitis de gran vaso, la arteritis de células gigantes y enfermedad de Takayasu, se monitorizan mediante el seguimiento de las manifestaciones clínicas, por la determinación de factores de inflamación (PCR, VSG) y por imagen, dándole a cada una su importancia correspondiente.

En diferentes estudios se ha visto que la valoración clínica no es suficiente para detectar afectaciones de grandes vasos que podrían reducir la esperanza de vida de pacientes, ya que pueden tener afectaciones no detectables clínicamente como la dilatación aortica o la persistencia de inflamación tras intervenciones quirúrgicas. En cuanto a los reactantes de fase aguda, aunque son buenos indicadores de inflamación, en un 21% de las recaídas controladas cursan con valores normales y en pacientes tratados con tocilizumab la PCR se reduce independientemente de la actividad de la enfermedad. El estudio por imagen por su lado, nos aporta información adicional para el diagnóstico, estudio de la extensión, medida de la actividad y daño y la posibilidad de realizar intervenciones endovasculares con seguridad.

Con esto llegamos a la conclusión que la evaluación clínica, los reactantes de fase aguda y la imagen aportan información útil y complementaria para un buen diagnóstico y seguimiento del curso de la enfermedad. Aunque es necesaria la investigación de nuevos biomarcadores serológicos y el desarrollo de técnicas de imagen más precisas.

Arteritis de células gigantes. Más allá de los glucocorticoides

Javier Narváez García (Reumatología, Hospital Universitario Bellvitge)

Javier Narváez abordó el tema de los tratamientos alternativos a los glucocorticoides en la Arteritis de Células Gigantes (ACG). Comenzó la ponencia comentando que el uso de glucocorticoides, aunque previene la aparición de complicaciones isquémicas, presenta una eficacia limitada cuando se ha establecido la pérdida de visión y no reduce la duración de la enfermedad, además de producir efectos adversos en un alto porcentaje de casos. Como alternativas a los glucocorticoides, el ponente destacó el uso de Metotrexato que ha demostrado reducir el riesgo de recaídas, la probabilidad de remisión y la dosis acumulada de esteroides, aunque se logra un ahorro modesto de glucocorticoides. El tratamiento de la ACG con Tocilizumab, según explicó Narváez, aporta un mayor porcentaje de remisión mantenida y una disminución de las recaídas pero no cubre la remisión clínica sostenida. Es por eso que el ponente destacó la necesidad de abordar la enfermedad por medio de nuevas dianas terapéuticas prometedoras como Ustekinumab (anti-IL-12 y anti-IL-23), Secukinumab (IgG1K anti-IL-17A), Mavrilimumab (IgG4 anti-GM-CSF) o Baricitinib (inhibidor de JAK-1 y JAK-2), entre otros. Actualmente, estos tratamientos se encuentran en fase de ensayos clínicos pero algunos ya muestran casos de resolución completa o aumento de la remisión sostenida. Por último, el Narváez recordó que, aun así, los glucocorticoides siguen siendo imprescindibles para el tratamiento de la ACG, con Tocilizumab como adyuvante y Metotrexato o Abatacept como alternativas, y que los nuevos tratamientos mencionados podrían cubrir las necesidades pendientes en el tratamiento de esta enfermedad.

Tratamiento de la vasculitis ANCA+ con afectación renal

Eva Rodríguez García (Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona)

La ponente empezó realizando una introducción de las vasculitis asociadas a ANCA, los diferentes tipos y formas de afectación presentando las distintas lesiones histológicas. Introdujo también la última actualización de las guías KDIGO para el tratamiento de las vasculitis en las que se diferencia una primera fase de inducción de la remisión y una segunda fase de mantenimiento.



Empezando con el tratamiento de inducción, presentó los datos de dos ensayos en los que se comparaba la efectividad de rituximab frente a ciclofosfamida. Así mismo, expuso los fallos de ambos estudios. Se resumieron las indicaciones de las guías KDIGO, las cuales muestran preferencia por rituximab salvo en casos de formas graves de vasculitis renal. Se presentó también la opción de realizar plasmaféresis en formas graves y las controversias del estudio realizado.

La ponente continuó exponiendo el tratamiento de mantenimiento, en el que se presenta la azatriopina como *standard of care* y se compara en diversos estudios con el uso de rituximab. También se presenta como opción la retirada de inmunosupresión (*tapering*) tras un determinado periodo de tiempo. La ponente nos presenta la controversia y discrepancias entre las distintas guías.

Como última parte de la charla, la ponente nos presentó el uso de los glucocorticoides en la vasculitis asociada a ANCA. Se presentan estudios que comparan las dosis utilizadas históricamente y dosis reducidas y también introduce al Avacopan (inhibidor C5a) como nueva opción terapéutica.

Como conclusión se insistió en la necesidad de un tratamiento individualizado con niveles de esteroides disminuidos.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Autoanticuerpos en miopatías inflamatorias: claves en la interpretación de informes

María José Martínez Becerra (Inmunología, Fundación Jiménez Díaz)

La determinación de autoanticuerpos es clave en el diagnóstico de miopatías inflamatorias. ACR EULAR publicó criterios para clasificar las miopatías como posibles, probables o definitivas. Realmente esto es una utopía en autoinmunidad porque no existe un estándar certificado. La prevalencia de anticuerpos en miopatías es en torno a un 60% o superior.

Ante una sospecha siempre hay que aportar datos clínicos, el estudio de ANA por IFI es insuficiente para estos anticuerpos no solo por la limitada sensibilidad (por ejemplo, para Jo-1), sino porque existen patrones variables en el mismo anticuerpo de manera que se pueden observar o no.

Hep-2 y el triple tejido de rata pueden ayudar a definir el diagnóstico de miopatía dando lugar a un patrón citoplasmático. Por ejemplo, los pacientes con anti-HMGCoA reductasa muestran el patrón de HALIP, aunque puede aparecer en otros pacientes. Algunos anticuerpos se ven en patrones citoplasmáticos y otros no se ven, por lo que un negativo no puede descartar una miopatía.

La inmunoprecipitación utiliza anticuerpos nativos pero presenta limitaciones como su disponibilidad. Lo que hace es comparar el patrón de banda, pero en el grupo de las dermatomiositis para resolver las bandas hay que acudir a otras técnicas. Por ello, el inmunoblot ha permitido el acceso generalizado a estos marcadores. Entre sus limitaciones se encuentra que los antígenos no siempre funcionan bien, bien por contaminación o porque no limitan bien la estructura que reconoce el anticuerpo.

Por último, se comenta que TIF1^γ marca el pronóstico de sufrir un cáncer. Es un parámetro crítico y tiene repercusiones en el paciente, pero no se obtienen falsos negativos en muchos laboratorios. En cambio, Mi2 se reportaba positivo en todos los laboratorios pero si se fraccionaba en α y β había resultados positivos, dudosos o negativos. Por tanto, hay limitaciones de sensibilidad y también de especificidad.

Como conclusión está pendiente de confirmar el contexto clínico en que se deben pedir estas determinaciones, pero se deberá armonizar el informe y aclarar qué autoantígenos se han incluido.



Síndrome anti-MDA5

María Jesús Rodríguez Nieto (Neumología, Fundación Jiménez Díaz)

La ponencia se centró en el Síndrome anti-MAD5, dentro del manejo de las miositis inflamatorias (conjunto de enfermedades autoinmunes muy heterogéneas con un 30% de pacientes con patología intersticial, especialmente neumonitis). El Síndrome anti-MAD5 es una enfermedad rara (prevalencia de 2-5% de las miositis inflamatorias idiopáticas en Europa) con una clínica marcada por la amiotropía, vasculopatía cutánea (afectación cutánea progresiva) y EPID-RP (enfermedad pulmonar intersticial difusa de rápida progresión), pudiendo ir acompañada por otros rasgos clínicos, tales como: dermatomiositis, afectación articular, fiebre...

La patogénesis de la enfermedad subyace en la función de la molécula MAD5 a nivel celular, donde se encarga de la detección de ARNs virales en el citoplasma. La etiología, por su parte, se relaciona con clusters geográficos, brotes estacionales y etnia. Esta información previa se ha visto contrastada y complementada con estudios recientes, en los que se detalla la clínica de la enfermedad: 67% mujeres, afectación cutánea y pulmonar, más de un 50% desarrollan miositis y artritis y un 17% mortalidad. Este último dato, el más importante, se asocia a un fenotipo EPID-RP con complicaciones como neumomediastino y Síndrome de activación macrofágica, con mal pronóstico. Para atajar esta situación, se emplean biomarcadores (anti-MAD5, ferritina o LDH) y se plantea una triple terapia que consiste en el empleo simultáneo de CS, anticalcineurínicos y ciclofosfamida.

Actualización en el tratamiento de las miopatías inflamatorias

Albert Selva O'Callaghan (Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron)

Selva puso de manifiesto varias cuestiones importantes en el manejo de las miopatías inflamatorias, sobre todo en el uso de inmunosupresores y alternativas a estos. Existen varias líneas de tratamiento en la que los corticoides se combinan con diversos tratamientos inmunosupresores y biológicos, además inmunoglobulinas intravenosas según la evolución del paciente. Aparte se señala la importancia de la actividad física y la rehabilitación, así como la radiación ultravioleta en la modificación de la enfermedad. La pauta de tratamiento dependerá de las manifestaciones que presenten los pacientes como, artritis, principalmente miositis o sufran enfermedad pulmonar intersticial (EPI). En los casos de cáncer asociado, sobre todo habrá que llevar a cabo un manejo multidisciplinar del paciente, teniendo en cuenta las interacciones entre fármacos y el beneficio de la inmunosupresión. También comento los casos crecientes secundarios al tratamiento con inhibidores PD-1 and PD-L1. Finalmente, nos hablo de escenarios de mayor severidad, como el desarrollo de disfagia o incluso fallo ventilatorio, en los que alternativas como la toxina botulínica o la infusión de inmunoglobulinas son muy útiles. Hay otros casos que presentan EPI rápidamente progresiva con MDA5+, en los que habrá que seguir estrechamente al paciente, vigilando la función pulmonar y rapidez del deterioro, si presentan gran deterioro, será necesario el tratamiento con glucocorticoides combinado con ciclosporina o tacrolimus, llegando incluso al trasplante pulmonar si no funcionan las combinaciones con biológicos. Finalmente, concluyo la necesidad de adaptar los tratamientos según el tipo de afectación.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Manifestaciones cutáneas de la esclerosis sistémica

Eva Chavarría Mur (Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid)

Chavarría explicó las manifestaciones cutáneas de la esclerodermia. La esclerodermia es una enfermedad autoinmune crónica rara que afecta mayormente a mujeres y se presenta con una tríada de disregulación inmune, vasculopatía con daño endotelial y fibrosis por activación de los fibroblastos. Se reconocen tres tipos de esclerodermia según el tipo y la extensión de la afectación cutánea y los auto-anticuerpos específicos



presentes. El primer tipo sería la esclerodermia localizada o morfea, que no suele ir asociada a anticuerpos ni, en general, a afectación sistémica. Existen hasta seis tipos de morfea: limitada, ampollosa, generalizada, lineal, profunda y mixta. En general se trata de lesiones hiper o hipopigmentadas, en ocasiones con reflejo perlado. En segundo lugar se reconocen los síndromes esclerodermiformes, que engloba múltiples entidades que presentan esclerodermia pero suele respetar manos y pies. El último tipo es la esclerosis sistémica (SSc), dividida en limitada y difusa. En la limitada la afectación es en extremidades, de inicio distal y asocia anticuerpos anti-centrómero, mientras que en la difusa la afectación cutánea es global y se asocia a otros anticuerpos, como los anti-RNA-pol-III. Ambas suelen presentar telangiectasias, prurito o fenómeno de Raynaud, que suele ser la primera manifestación clínica. También pueden asociarse a calcinosis cutis o acrosíndromes como la perniosis. En todas ellas, la capilaroscopia es una herramienta clave para el diagnóstico ya que muestra capilares aberrantes o tortuosos y hemorragias como signos de la afectación vascular. El tratamiento dependerá de la severidad de la afectación, empezando por ultravioleta y siguiendo con inmunosupresores clásicos y finalmente Rituximab.

Detección y manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa en esclerodermia

Myriam Aburto Barrenechea (Neumología, Hospital Universitario de Galdácano)

La prevalencia de EPID en pacientes con esclerodermia es muy alta, y diferente según el tipo de esclerodermia y del tipo de anticuerpos presentes. La mayoría de los factores asociados a mayor mortalidad no son modificables (raza, sexo...) por lo que el diagnóstico precoz es fundamental.

Para el diagnóstico de la EPID el *gold-standard* es el TACAR, sin contraste. Dentro de los pacientes con esclerodermia el patrón más común es de NINE y dentro de este el patrón fibrótico. Para evaluar la función pulmonar es fundamental el walking test siendo importante no solo cuánto son capaces de andar sino como desaturan durante la prueba.

En el seguimiento, primero debemos separar los pacientes con esclerodermia sin EPID y con EPID. En estos últimos es fundamental valorar la progresión de esta afectación ya que un alto porcentaje de pacientes evolucionan desfavorablemente en pocos años. A la hora de valorar esta progresión es necesario evaluar la afectación gastrointestinal.

En cuanto al tratamiento, es necesaria la discusión multidisciplinar de estos pacientes, así como insistir en el abandono del hábito tabáquico y la vacunación antigripal y antineumocócica para la prevención de infecciones.

En pacientes sin EPID es imprescindible el seguimiento estrecho durante los 5 primeros años, por mayor riesgo de progresión, con auscultación y pruebas funcionales.

Tratamiento de la afectación precoz

Iván Castellví Barranco (Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona)

La esclerosis sistémica (ES) es la enfermedad autoinmune sistémica (EAS) con mayor morbi-mortalidad, incluso mayor a muchos cánceres. Su presentación clínica es heterogénea entre los diferentes pacientes y estas afectaciones clínicas, cuando son detectadas, muestran un daño orgánico ya establecido e irreversible. En los últimos años el centro del debate ha estado más en cómo tratar a los pacientes que en cuándo tratarlos. Por tanto, la identificación de estas afectaciones de la forma más precoz posible configura a día de hoy, la mejor, aunque no la ideal, ventana terapéutica de la que disponemos.

Se cree que el desencadenante de la patogenia de la ES es una lesión microvascular y una de las primeras y más frecuentes afectaciones clínicas es el Fenómeno de Raynaud (FR). Lo ideal sería detectar al paciente antes de la aparición del FR pero actualmente no existen biomarcadores que lo permitan. Además, cuando el FR ha acompañado durante mucho tiempo al paciente o en la consulta no se interroga específicamente, puede ser menospreciado, retardando su estudio. Se ha descrito en varios estudios que el valor predictivo positivo para el



diagnóstico de ES es entorno al 80% a los 5 años, si tenemos en cuenta el FR, una capilaroscopia patológica y la presencia de autoanticuerpos asociados a ES. Si además valoramos el edema de manos, este VPP aumenta hasta el 94% (17–19).

Aunque tenemos evidencia que un tratamiento en las formas precoces de ES puede reducir el riesgo de aparición de complicaciones y/o evolución de la enfermedad (20,21), siempre deberemos valorar el riesgo-beneficio de los tratamientos inmunosupresores. Más allá de valorar el riesgo-beneficio de un tratamiento sistémico en formas precoces de ES, es de vital importancia el cribado adecuado, el seguimiento estrecho y el tratamiento agresivo de las afectaciones clínicas que lo requieran, siendo las que provocan más mortalidad la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar.

En definitiva, hay que ser conscientes que para poder tratar a las formas precoces de ES, aún sabiendo que actualmente es una tarea difícil, primero hay que identificarlas y, aunque el abordaje inmunosupresor puede ser beneficioso, hay que prestar mucha atención a la detección y tratamiento de las complicaciones específicas de cada paciente.

INMUNOTERAPIA

Inhibidores de JAK en las enfermedades autoinmunes sistémicas: evidencia actual

Ricardo Blanco Alonso (Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla)

El uso de los inhibidores de JAK en las enfermedades autoinmunes sistémicas está aumentando tremendamente, estando aprobado ya en patologías como la artritis reumatoide, artritis psoriásica y dermatitis atópica; y en estudio en algunas como las que se desarrollan a continuación.

En cuanto a su utilidad en la patología ocular inflamatoria (casos de uveítis, escleritis y queratitis ulcerativa periférica (PUK)) el uso de los inhibidores de JAK (especialmente baricitinib y tofacitinib) se propondría cuando ha fracasado la terapia inicial con inmunosupresores habituales y con fármacos biológicos.

En enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis, destacaría en su patogenia el papel de los linfocitos Th1 con la consiguiente liberación de las citoquinas mediadas por JAK. Por ello, se han realizado estudios probando la eficacia de tofacitinib en casos refractarios, con mejoría cutánea, pulmonar y ocular.

Asimismo, los JAK-inhibidores podrían llegar a ser de mucha importancia como alternativa terapéutica en el grupo de las conectivopatías y vasculitis. Hay resultados prometedores con baricitinib en pacientes con dermatomiositis. En el tratamiento del lupus eritematoso sistémico el baricitinib no habría demostrado ser superior a placebo en fase III, pero hay estudios en marcha con deucravacitinib (inhibidor de TYK2) iniciando la fase II. Hay buenos resultados en casos clínicos aislados de Behçet con tofacitinib. En las manifestaciones extracraneales de la arteritis de células gigantes los estudios realizados con baricitinib están teniendo también buenos resultados hasta el momento, encontrando también estudios en marcha con upadacitinib.

Uso de IGIV en las enfermedades inmunomediadas

Sara María Calleja Antolín (Inmunología, Complejo Asistencial Universitario León)

Las inmunoglobulinas son componentes del sistema inmunológico adaptativo con función de reconocimiento antigénico por parte de la fracción Fab y señalización por parte de la fracción Fc.

Por su función de protección e inmunomodulación, en los pacientes con inmunodeficiencias con respuesta inmunológica limitada, pueden ser usadas como sustitutivo, suministrando inmunoglobulinas purificadas de hemoderivados. La administración se puede hacer de tres maneras, vía intravenosa, subcutánea no facilitada y subcutánea facilitada. En el caso de la administración intravenosa, el incremento de las inmunoglobulinas



en más rápido (pico) que en el caso de las subcutáneas que el incremento es más lento, pero se mantiene más a lo largo del tiempo. Además de como sustitutivo las inmunoglobulinas también se usan como inmunomoduladores en casos de autoinmunidad e inflamación, aunque en el 20-60% de los casos fuera de indicación, pero con gran diversidad de datos sobre su evidencia.

Por su uso tan extensivo y debido a que es un producto hemoderivado su disponibilidad está limitada a la donación, que en los tiempos que corren se ha visto drásticamente disminuida. Esto hace que haya que priorizar su uso y emplearlas mayoritariamente en pacientes que no tienen otra opción como son los pacientes con inmunodeficiencias.

Plasmaféresis en enfermedades autoinmunes sistémicas

Ana Isabel Ávila Bernabéu (Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia)

Ana Ávila se encargó de presentar el uso de la plasmaféresis en las enfermedades autoinmunes sistémicas. El recambio plasmático se utiliza para eliminar partículas de alto peso molecular que intervienen en la respuesta inmune patológica como los autoanticuerpos, los inmunocomplejos o las citocinas proinflamatorias. La ponente explicó las dos técnicas que se usan actualmente para llevar a cabo la plasmaféresis (la centrifugación y la filtración) y enumeró los pros y contras de ambas. Tal y como explicó, en las enfermedades autoinmunes sistémicas, la plasmaféresis es el tratamiento de primera línea en la enfermedad por anticuerpos anti-MBG (membrana basal glomerular) que no requiere diálisis o con hemorragia alveolar difusa así como en el Síndrome antifosfolípido catastrófico. Ávila remarcó que en el caso de otras patologías autoinmunes como LES, Crioglobulinemia, Polimiositis/Dermatomiositis o Esclerosis sistémica, el uso del recambio plasmático como tratamiento queda limitado a la afección grave refractaria o a determinados subgrupos; por ejemplo, neurolupus grave refractario al tratamiento convencional. Además, la ponente comentó que no está demostrada la eficacia del uso de recambio plasmático en la microangiopatía trombótica secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas. Por último, en el caso de las vasculitis asociadas a ANCA, Ávila planteó el debate aún por resolver que genera el tratamiento con plasmaféresis de este grupo de enfermedades y que actualmente se recomienda en el caso de presentar hemorragia alveolar difusa grave además de unos niveles de Creatinina superiores a un valor concreto (5.8 mg/ dl).

Daño orgánico y mortalidad

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa (Reumatología, Hospital Universitario Tenerife)

La ponencia comenzó introduciendo unos conceptos básicos para explicar en qué consiste el daño orgánico en el lupus eritematoso sistémico y los instrumentos existentes para medir el mismo (índice de daño SLICC/ACR). También se presentó el registro RELESSER, el cual evalúa la prevalencia y distribución de este daño en España.

Se continuó exponiendo distintos estudios sobre la relación entre el daño y la mortalidad, el acúmulo del daño y datos que demuestran una mayor tasa de crecimiento del daño durante los primeros años tras el diagnóstico. Tras estos, se profundizó en qué tipo de daño era el más asociado a la mortalidad, destacando el daño renal como el principal predictor de la misma y el daño cardiovascular.

La última parte de la charla se centró en las medidas para prevenir el daño orgánico insistiendo en la necesidad de medición del mismo. Como principios generales se habla de un diagnóstico precoz, así como de objetivos terapéuticos para alcanzar la remisión de la enfermedad o una baja actividad de la misma y el control rápido y sostenido de esta actividad. Como medidas más específicas se presentan tratamientos de prevención del daño renal y control de la proteinuria así como el control de los factores de riesgo cardiovasculares, no estando estos últimos tan bien definidos como los relacionados con la renoprotección.



Uso de glucocorticoides en lupus eritematoso sistémico

Guillermo Ruiz Irastorza (*Medicina Interna, Hospital Universitario de Cruces*)

Ha habido un intento de tratar de aclarar cuál es la dosis óptima de glucocorticoides en enfermedades autoinmunes. Los corticoides funcionan por una vía genómica, es decir, cuando entra a la célula ejerce un efecto que se dedica a reprimir un número de genes proinflamatorios. De forma paralela también se activan efectos hormonales (vía no genómica). Cuando se pasan 100 mg/día se activarían los efectos no genómicos. Es importante controlar el daño, tratando de activar los efectos no genómicos e inhibir los genómicos.

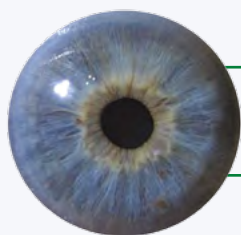
Hay muchos artículos que relacionan el uso de glucocorticoides con daño en pacientes con lupus, generando osteonecrosis, osteoporosis y daño cardiovascular.

Por el contrario, la evidencia dice que la activación de la vía no genómica no aumenta el daño. Se sabe que las dosis bajas probablemente funcionan, por ejemplo en vasculitis, y que los corticoides en general se pueden suspender, si bien en torno a un 20% de los pacientes con corticoides que se les suspende tendrá un brote grave.

Las nuevas guías dejan claro que el lupus tiene un tratamiento específico de la enfermedad que es la hidroxicloroquina, dosis por encima de 5mg/d deben ser evitadas para no generar daño y habría que utilizar pulsos para llegar a estas dosis. Hay que bajar las dosis de corticoides, vaya bien o no la enfermedad.

En conclusión, Ruiz Irastorza recomienda dosis bajas de mantenimiento y dosis altas por pulsos para mantener la remisión.





Visión del autor

Publicado en Nature. 2022 Jan;601(7893):415-421

Behavioral immune landscapes of inflammation

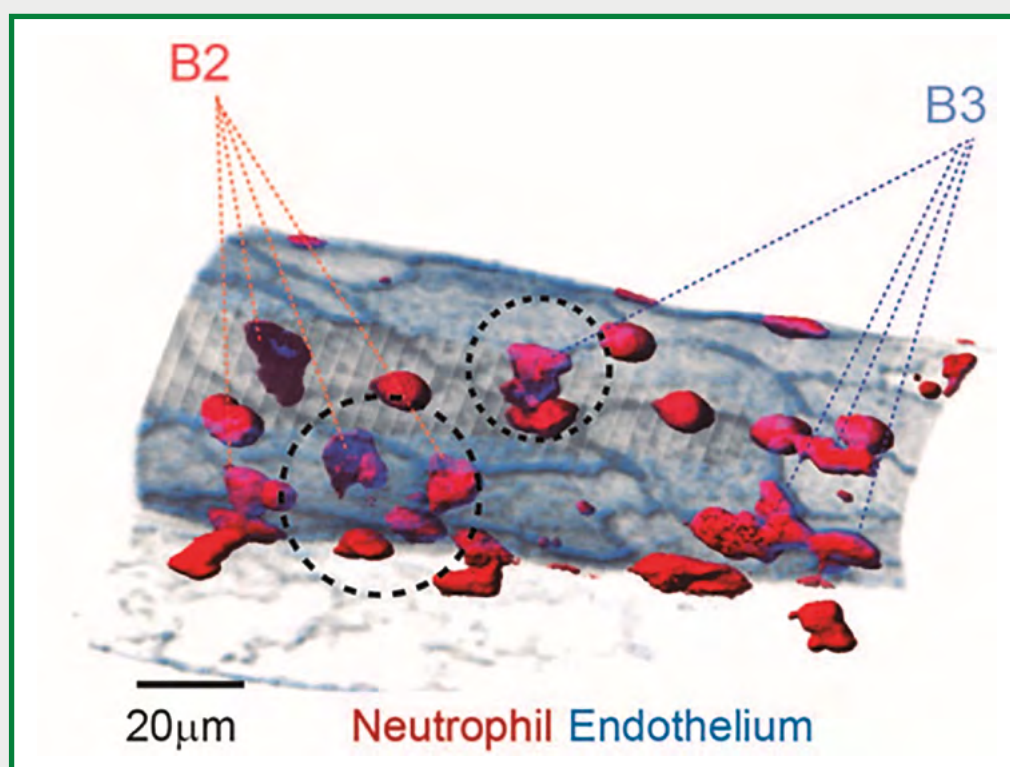
Georgiana Crainiciuc^{#1}; Miguel Palomino-Segura^{#1}; Miguel Molina-Moreno²; Jon Sicilia^{1,3}; David G Aragones⁴; Jackson Liang Yao Li^{1,5}; Rodrigo Madurga⁶; José M Adrover¹; Alejandra Aroca-Crevillén¹; Sandra Martin-Salamanca¹; Alfonso Serrano Del Valle¹; Sandra D Castillo^{7,8}; Heidi C E Welch⁹; Oliver Soehnlein¹⁰; Mariona Graupera^{7,8}; Fátima Sánchez-Cabo³; Alexander Zarbock¹¹; Thomas E Smithgall¹²; Mauro Di Pilato^{13,14}; Thorsten R Mempel¹³; Pierre-Louis Tharaux¹⁵; Santiago F González¹⁶; Angel Ayuso-Sacido^{6,17}; Lai Guan Ng⁵; Gabriel F Calvo⁴; Iván González-Díaz²; Fernando Díaz-de-María²; Andrés Hidalgo^{18,19}

¹Area of Cell and Developmental Biology, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Spain; ²Department of Signal Processing and Communication, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, Spain; ³Bioinformatics Unit, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Department of Mathematics & MOLAB-Mathematical Oncology Laboratory, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain; ⁵Singapore Immunology Network (SigN), A*STAR, Biopolis, Singapore; ⁶Faculty of Experimental Sciences and Faculty of Medicine, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain; ⁷Endothelial Pathobiology and Microenvironment Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJR), 08916 Badalona, Barcelona, Spain; ⁸Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁹Signalling Programme, Babraham Institute, Cambridge, UK; ¹⁰Institute for Experimental Pathology, Center for Molecular Biology of Inflammation, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Germany; ¹¹Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital Münster, Münster, Germany; ¹²Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; ¹³Center for Immunology and Inflammatory Diseases at Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ¹⁴Department of Immunology, the University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ¹⁵Université de Paris, Paris Cardiovascular Center, Inserm, Paris, France; ¹⁶Institute for Research in Biomedicine, Università della Svizzera Italiana, Bellinzona, Switzerland; ¹⁷Brain Tumor Laboratory, Fundación Vithas, Grupo Hospitales Vithas, Madrid, Spain; ¹⁸Area of Cell and Developmental Biology, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Spain. ahidalgo@cnic.es; ¹⁹Vascular Biology and Therapeutics Program and Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, USA. ahidalgo@cnic.es; [#]Contributed equally
doi: 10.1038/s41586-021-04263-y

La Single cell “omics” technologies that measure the transcriptome and proteome have enabled the reconstruction of persistent cellular states and identities with extraordinary precision and resolution. These approaches, however, fail to describe dynamic scenarios in which cells can change their biochemical properties and downstream “behavioral” outputs every few seconds or minutes. For this reason, accurate mapping of such processes would demand spatial tracing of the same cells over time, which is not possible with traditional single cell omics technologies.

In this study, we developed a new methodology to describe immune heterogeneity *in vivo* based on live cell tracing. Using 4D live imaging, we recorded tens to hundreds of morpho-kinetic parameters describing the dynamics of individual leukocytes at sites of active inflammation. These parameters report cellular 'states' *in vivo*, with a resolution that cannot be achieved by using transcriptomic or proteomic tools. We used this approach to generate high-dimensional datasets of intravascular neutrophils and to find drivers of cardiovascular diseases. The imaging datasets in combination with ad-hoc bioinformatics tools uncovered a continuum of neutrophil states inside blood vessels, including a large, sessile state that was embraced by the underlying endothelium and associated with pathogenic inflammation. Based on these findings, we performed a behavioral screening in 24 mouse mutants that identified the kinase Fgr as a driver of this pathogenic state. Finally, by using a specific compound that interfered with Fgr we found that targeting this kinase fully protected mice from inflammatory injury after myocardial infarction or glomerulonephritis.

In summary, this work establishes a technology that re-defines single-cell biology based on interactions of cells with their native environment. In addition, this technology opens unprecedented opportunities in other settings, such as infections or cancer, in which understanding the functional diversity of immune cells can ultimately inform on new targets for diagnosis and therapy.



POR GEORGIANA CRAINICIUC, MIGUEL PALOMINO-SEGURA Y ANDRÉS HIDALGO

Overcoming CAR-mediated CD19 downmodulation and leukemia relapse with T lymphocytes secreting anti-CD19 T-cell engagers

Belén Blanco^{1,2*}, Ángel Ramírez-Fernández^{1,2*}, Clara Bueno^{3,4,5}, Lidia Argemí-Muntadas⁶, Patricia Fuentes⁷, Óscar Aguilar-Sopeña^{8,9}, Francisco Gutierrez-Agüera^{3,4}, Samanta Romina Zanetti³, Antonio Tapia-Galisteo¹⁰, Laura Díez-Alonso^{1,2}, Alejandro Segura-Tudela^{1,2}, Maria Castellà¹¹, Berta Marzal¹¹, Sergi Betriu¹¹, Seandean L. Harwood⁶, Marta Compte¹⁰, Simon Lykkemark⁶, Ainhoa Erce-Llamazares^{1,2}, Laura Rubio-Pérez^{1,2,12}, Anaïs Jiménez-Reinoso^{1,2}, Carmen Domínguez-Alonso^{1,2}, Maria Neves^{7,5}, Pablo Morales¹, Estela Paz-Artal^{1,8}, Sonia Guedan¹³, Laura Sanz¹⁰, María L. Toribio⁷, Pedro Roda-Navarro^{8,9}, Manel Juan^{11,14,15,16}, Pablo Menéndez^{3,4,5,17,18}, Luis Álvarez-Vallina^{1,2,6*}

¹Cancer Immunotherapy Unit (UNICA), Department of Immunology, Hospital Universitario 12 de Octubre, 28041 Madrid, Spain; ²Immuno-Oncology and Immunotherapy Group, Instituto de Investigación Sanitaria 12 de Octubre (imas12), 28041 Madrid, Spain; ³Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain; ⁴RICORS-RETAV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red-Oncología (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁶Immunotherapy and Cell Engineering Laboratory, Department of Engineering, Aarhus University, 8000 C Aarhus, Denmark; ⁷Centro de Biología Molecular Severo Ochoa CSIC-UAM, Madrid, Spain; ⁸Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain; ⁹Lymphocyte Immunobiology Group, Instituto de Investigación Sanitaria 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain; ¹⁰Molecular Immunology Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, 28220 Majadahonda, Madrid, Spain; ¹¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ¹²Chair for Immunology UFV/Merck, Universidad Francisco de Vitoria (UFV), 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain; ¹³Department of Hematology and Oncology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ¹⁴Servei d'Immunologia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁵Plataforma Immunoteràpia Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ¹⁶Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁷Department of Biomedicine, School of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁸Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain

*Ambos autores han contribuido por igual

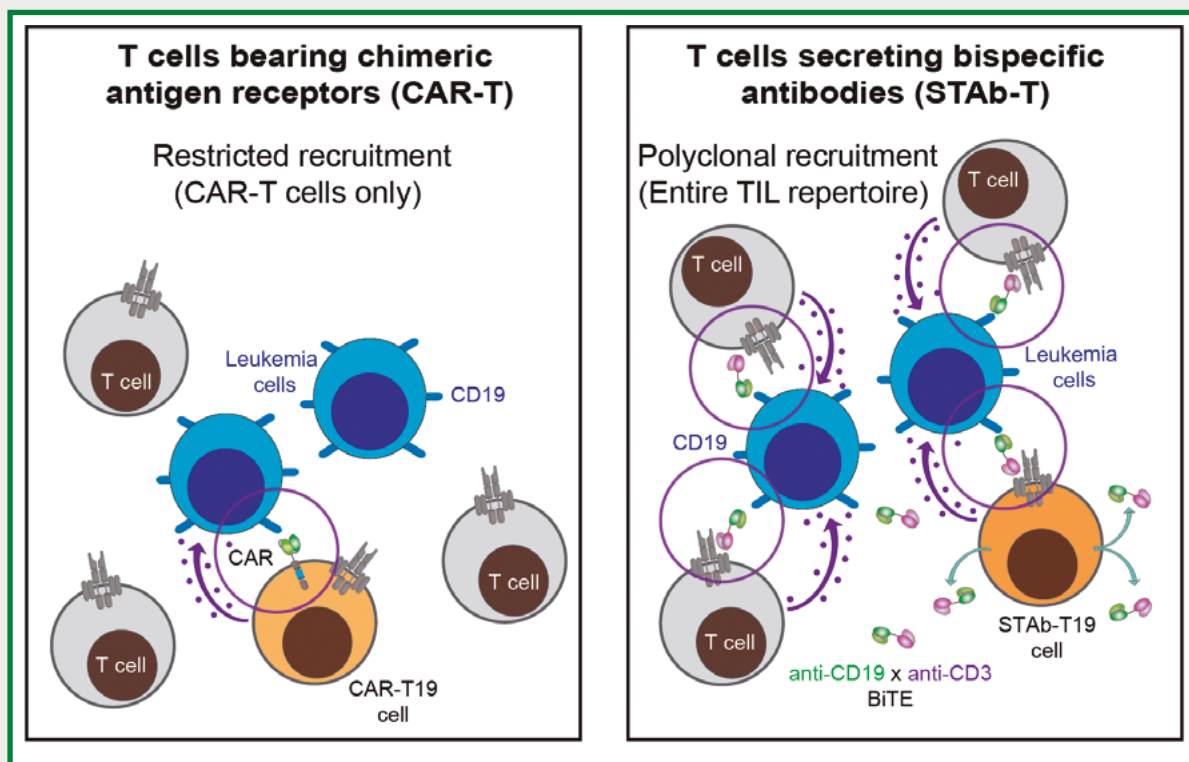
doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-21-0853

Recientemente, las estrategias de inmunoterapia de redirección de células T hacia antígenos expresados en la superficie de las células tumorales han revolucionado el tratamiento de las neoplasias hematológicas. Así, la terapia celular adoptiva con células T que expresan receptores de antígeno quiméricos frente a CD19 (CAR-T19) y la infusión de anticuerpos biespecíficos anti-CD19xanti-CD3 en formato BiTE (*bispecific T cell engagers*) han demostrado una excepcional tasa de respuestas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). Sin embargo, la recurrencia de la enfermedad se observa en un 30-60% de los pacientes después de la terapia celular CAR-T19.

En la Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA) del Hospital Universitario 12 de Octubre se ha desarrollado, bajo la dirección de Luis Álvarez-Vallina, una estrategia de inmunoterapia que combina las principales ventajas de las terapias CAR-T y de los anticuerpos biespecíficos y solventa algunas de sus limitaciones.

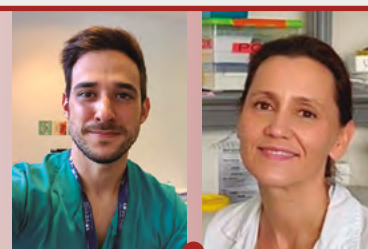
El trabajo, publicado recientemente en *Cancer Immunology Research*, presenta un estudio comparativo entre linfocitos CAR-T19 y células STAb-T19 que secretan un BiTE anti-CD19xanti-CD3. El BiTE secretado recluta eficientemente células T, modificadas o no, e induce la formación de una sinapsis inmunológica canónica. Las células STAb-T19 son más eficaces para inducir citotoxicidad y evitan el escape de la leucemia *in vitro*. Por el contrario, la interacción a través del CAR induce una rápida e intensa internalización de CD19, de modo que las células leucémicas CD19-negativas evaden la respuesta de los linfocitos CAR-T19 y escapan a su control. Más aún, utilizando modelos murinos de xenoinjertos *provenientes* de LLA-B primarias, las células STAb-T19 controlan la leucemia a largo plazo, mientras que los animales tratados con la terapia CAR-T19 recaen en la enfermedad.

En conclusión, en la terapia STAb-T19 la ausencia de *downmodulation* de CD19, unida a la secreción continuada de BiTEs, promueve en una eliminación rápida y eficaz de la leucemia que podría prevenir las recaídas observadas con las terapias CAR-T19.



POR ÁNGEL RAMÍREZ-FERNÁNDEZ Y BELÉN BLANCO

Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA)
Hospital Universitario 12 de Octubre





SEI 43 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA INMUNOLOGÍA

WWW.SEI2022.COM



**LEÓN 22-24
SEPTIEMBRE 2022**

PALACIO DE CONGRESOS Y EXPOSICIONES DE LEÓN.

Miocarditis grave tras tratamiento con nivolumab e ipilimumab

DANIEL E. PLEGUEZUELO, OSCAR CABRERA, DANIEL ARROYO, EDGAR RODRÍGUEZ-FRÍAS, FRANCISCO JAVIER BERMEJO, ANTONIO SERRANO, ESTELA PAZ-ARTAL

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

Audimos a Planta de Hospitalización a valorar a un varón de 52 años hipertenso, diabético, obeso y exfumador como factores de riesgo cardiovascular y diagnosticado hacía dos años de una lesión sólida de 35mm de diámetro mayor encontrada en el polo superior del riñón derecho. Ante la sospecha de malignidad de la lesión, los urólogos procedieron a realizar una nefrectomía parcial. El resultado del estudio anatomopatológico de la pieza extirpada fue de hallazgos compatibles con carcinoma renal de células claras. El estadio entonces fue clasificado como pT1a.

Sin que el paciente presentara un empeoramiento clínico franco ni consultara por ello, en el estudio PET/TC de reevaluación rutinaria realizado un año después del diagnóstico se observó persistencia de lesiones compatibles con malignidad en el lecho tumoral inicial, probablemente recidiva y se advirtió de la aparición de nuevas lesiones milimétricas que no se habían observado previamente y de localización pulmonar bilateral, sugiriendo todo ello la progresión del tumor inicial y desarrollo de metástasis supradiafragmáticas.

Ante esta ominosa situación, el paciente fue evaluado por Oncología Médica quienes indicaron tratamiento combinado con dos medicamentos basados en anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control de linfocitos T: nivolumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) y el paciente recibió una primera dosis.

Antes de la siguiente visita programada en Oncología Médica y cuando contaban quince días desde la administración de la terapia, el paciente consultó en Urgencias consciente pero con gran afectación general por diplopía

binocular de instauración abrupta. Fue examinado por Neurología con hallazgo de alteración de la motilidad en todas las posiciones de la mirada y de proptosis binocular simétrica. Además, el paciente manifestaba una intensa sensación asténica general junto con debilidad muscular proximal en ambos miembros superiores. Los trazados electrocardiográficos realizados mostraron alteraciones compatibles con bloqueo auriculoventricular de grado III y bloqueo de rama izquierda que se comprobaron que no estaban presentes en los electrocardiogramas previos al inicio del tratamiento con inhibidores de puntos de control de linfocitos T. Con diagnóstico de presunción de miocarditis y miopatía generalizada inmunomediadas, probablemente como toxicidad a la pauta de tratamiento realizada, Cardiología inició tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona metilprednisolona 1g/kg diario y micofenolato de mofetilo 1g cada 12 horas, lo que no impidió el empeoramiento brusco del paciente en las siguientes 72 horas, cuando acabó realizando disfunción cardíaca con afectación biventricular severa y shock cardiogénico. Fue tratado con medidas de soporte intensivo como intubación orotraqueal, conexión a ventilación mecánica no-invasiva y ECMO.

En ese momento se tomó una muestra de biopsia cardíaca en la que se observó miocarditis linfocítica necrotizante grado IV. Los cardiólogos expertos en trasplante recomendaron agregar al tratamiento inmunosupresor de base tres dosis de timoglobulina 100mg/24h vía intravenosa.

A nuestra llegada nos encontramos al paciente sedado debido a las medidas de soporte instauradas y estudios

cardiológicos en los que destacaba una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida pero en mejoría con respecto al nadir observado en las primeras horas de ingreso. Dado que no podíamos interrogar al paciente, estudiamos muestras de sangre y consultamos sus antecedentes remotos, entre los que destacaba un dato de interés en autoinmunidad, la presencia de anticoagulante lúpico positivo hacía tres años sin antecedentes trombóticos, sin seguimiento posterior ni tratamiento recomendado. Analíticamente destacaba una linfopenia drástica con un recuento máximo de 100 células por microlitro distribuidas como un 81% células NK, un 14% linfocitos B y un 5% linfocitos T. Ante esta clara infrarrepresentación de linfocitos T sólo pudimos intentar indagar su estado de activación, que presentaba el 40% de ellos. Por otro lado, dispusimos de un suero reciente conservado en el laboratorio de Autoinmunidad tras solicitud por parte de Oncología Médica en el momento del ingreso en el Hospital para determinación de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina que resultaron positivos. Ampliamos la determinación de un panel de autoanticuerpos específicos de miositis con detección de anti-SRP54 y de anti-PM/SCL100. Ante la inestabilidad clínica del paciente, prolongamos el tratamiento inmunosupresor en curso del paciente con dos sesiones adicionales de timoglobulina para intentar control de la activación de linfocitos T al tiempo que mantuvimos metilprednisolona y micofenolato de mofetilo en iguales dosis con objeto de intentar inhibir la generación de anticuerpos que pudieran estar generando el daño observado o agravando el generado por la activación de linfocitos T. Planteamos seis sesiones en días alternos de plasmaféresis y uso compasivo con IGIV 1g/kg. El paciente no mostró una adecuada tolerancia por inestabilidad hemodinámica durante la primera sesión de plasmaféresis.

La situación del paciente fue estacionaria durante las siguientes dos semanas, con mejoría de los parámetros de fracción de eyección del ventrículo izquierdo pero con mantenimiento de una debilidad muscular general tan acusada que todos los intentos por realizar el destete de la ventilación mecánica fueron en vano. Hizo una colecistitis con aislamiento de *E. coli* con betalactamasas de espectro extendido, aunque ya estaba cubierto con Erta-penem. En los estudios de autoinmunidad persistieron los anticuerpos anti-PM/SCL100 y los anti-receptor de acetilcolina, aunque con un título menor y negativizaron los anti-SRP54. Observamos positivización además de anti-Ro52 y de anti-GAD65 que pusimos en relación con la administración reciente de IGIV y no con el proceso

de toxicidad generado por los fármacos inhibidores de puntos de control. En este momento comenzamos reducción de inmunosupresores a 40mg de metilprednisolona diaria con pauta descendente hasta su cese y 500mg cada 12 horas de micofenolato de mofetilo.

Dos meses después del inicio del cuadro solicitamos una nueva biopsia muscular realizada en una de las zonas con afectación clínica demostrada, el músculo deltoides izquierdo. Los hallazgos fueron compatibles con secuelas de proceso inflamatorio inmunomediado necrosante en tejido muscular, con alta expresión de moléculas HLA de clase I en fibras musculares tanto en zonas necrosadas como indemnes, múltiples zonas parcheadas de necrosis y tinción positiva para el complejo C5b-C9 en las zonas de necrosis. Tomando en cuenta este resultado resultado, continuamos descendiendo la dosis de micofenolato de mofetilo hasta una estacionaria de 250mg cada 24 horas. El paciente negativizó la detección de los autoanticuerpos positivos frente a PM/SCL100, GAD65 y receptor de acetilcolina y suspendimos el tratamiento inmunosupresor.

El paciente pudo ser extubado un mes más tarde al mismo tiempo que mejoraba la debilidad muscular proximal en miembros superiores y fue derivado a un centro de larga estancia para continuar su recuperación con cuidados de fisioterapia. Al cumplirse el año de la instauración del cuadro de toxicidad atribuible a los fármacos inhibidores de puntos de control, el paciente persiste con una limitación importante de la movilidad autónoma pero se encuentra libre de recidiva de la enfermedad primaria, que no ha sido detectada en ninguno de los estudios de controles posteriores. A pesar de quedar con una linfopenia B persistente en torno al 1,5%, las cifras de inmunoglobulinas séricas son normales y no ha tenido cuadros infecciosos por los que haya requerido tratamiento o ingreso hospitalario.

La toxicidad grave tras tratamientos con nivolumab e ipilimumab o su combinación y afectación cardiaca y muscular es rara, con menos de diez casos publicados en revistas indexadas. Los esquemas de tratamiento ensayados resultan similares en cuanto a la variedad de fármacos inmunosupresores utilizados pero no son equivalentes, siendo necesario una personalización del tratamiento y una toma de decisiones rápida, en un equilibrio inestable entre la inmunosupresión para atajar la toxicidad generada por los fármacos y el control de infecciones en pacientes con cuantiosos puntos de riesgo para desarrollar complicaciones.

Reseña del libro "The Compatibility Gene", por Daniel M Davis



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València

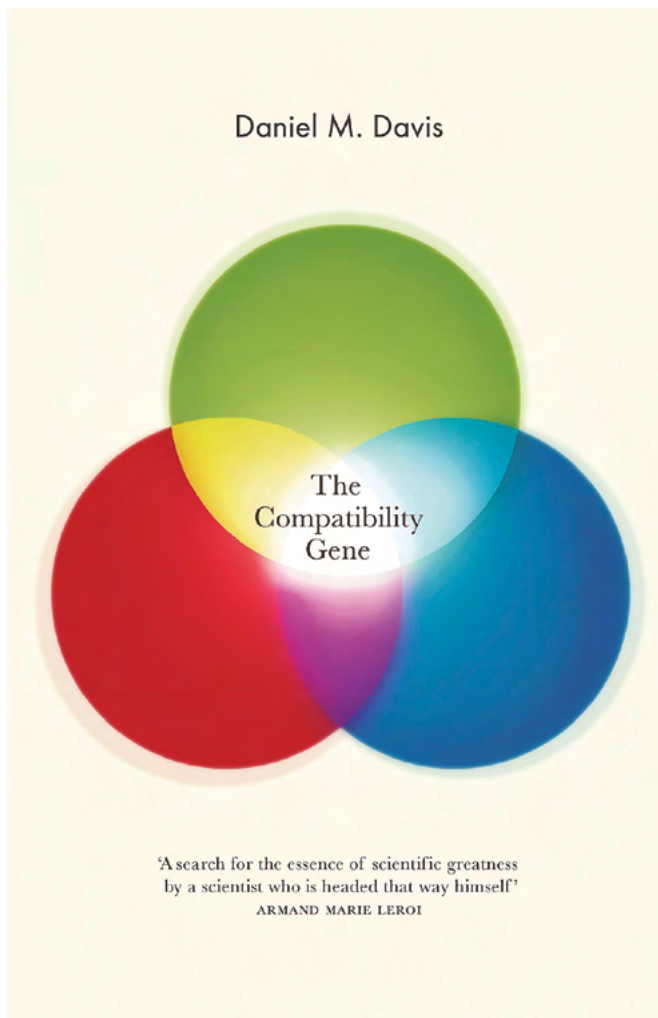
Quiero hablaros del libro *The Compatibility Gene*, escrito por Daniel M Davis, catedrático de inmunología en la Universidad de Manchester y publicado hace ya algunos años, en 2013. Y voy a empezar de forma muy franca y directa, a mi juicio es un libro que cualquier amante de la inmunología debería leer. Es ciencia, es historia y se disfruta y se aprende desde el principio hasta el final. La narrativa, para ser un libro englobado en la divulgación científica es excepcional. Cuidada, amena y muy entretenida. Vamos, que te engancha desde las primeras líneas como si fuera una novela policiaca. No tiene desperdicio y el que lea el libro habrá descubierto la fascinante historia del “self” y “non-self”.

Dentro de la enorme complejidad de la respuesta inmunitaria, Davis aborda la historia de la compatibilidad de tejidos entre personas. Y lo hace como un actor de primera línea que contribuyó al avance científico en la materia. Escribe con conocimiento y aunque él es consciente de que se dejará muchos detalles por el camino, la visión que nos da es exhaustiva.

Es la historia del descubrimiento de los genes de histocompatibilidad, de las marcas moleculares que nos dan identidad propia y nos distinguen de los otros seres de nuestra especie. Y no solo se ciñe a la inmunología de los trasplantes sino como estos genes están asociados a la susceptibilidad de padecer enfermedades o como

nos confieren resistencias intrínsecas a otras patologías. Tras su relato, descubrimiento tras descubrimiento, Davis aborda otras repercusiones que los genes del HLA podrían tener en la biología o comportamiento del ser humano. El reconoce que son temas controvertidos, con sus defensores y detractores. Nos habla como el HLA podría determinar el “sex appeal”. Que parece ser que las mujeres podrían elegir, de forma inconsciente, con más frecuencia a parejas que son más dispares en sus genes del HLA. Las implicaciones de estos genes en la fecundidad y el embarazo.

Toda esta historia comienza con Medawar y los hallazgos de Owen de que los gemelos bovinos no idénticos no rechazan los tejidos implantados entre hermanos gracias a la tolerancia que se produce durante el desarrollo embrionario. Y la búsqueda de Burnet de una teoría unificadora de la inmunidad, al estilo de Einstein o Feynman en la física, que al final enunció como la teoría de la selección clonal. Estamos en un momento en que se postulan ideas, hipótesis, pero no se pueden demostrar fehacientemente con hechos. Ya en la siguiente década, pasamos a la identificación real de estas moléculas por Dausset, van Rood y Payne. Y como sucedió en casos anteriores los merecidos reconocimientos y la gloria no les llega a todos, sino a unos pocos. En este periodo, el análisis del HLA se hizo una realidad a nivel global gracias a la técnica desarrollada por Terasaki y que tanto rédito le supuso al médico californiano.



Gracias a ello la medicina de los trasplantes iniciaba su andadura. La siguiente parada ya nos lleva al final de los 80 cuando se consigue cristalizar el HLA-A02 por Bjorkman, Strominger y Wiley lo que condujo, no solo a conocer la molécula, sino inferir su verdadero papel biológico. La histocompatibilidad no tiene nada que ver con la evolución y con la función. Estas moléculas portan péptidos propios o foráneos y se los presentan a los linfocitos.

Aunque estas moléculas tenían aún muchas sorpresas que darnos y en 1973 se publica por Bluestone, Terasaki y Brewerton que el HLA-B27 estaba asociado a la espondilitis anquilosante, psoriasis y uveítis. Pero no que-

da ahí la cosa, además de las variantes que presentan mejor los autoantígenos, también hay variantes que nos protegen de ciertas enfermedades infecciosas al exponer de forma sobresaliente los péptidos microbianos en su surco de unión. Por ejemplo, HLA-B57, -27 y -14 nos protegen contra el sida, mientras que HLA-B35 o HLA-Cw07 se asocia con rápida progresión de la enfermedad. Pero un libro sobre el reconocimiento de lo propio no podía olvidarse del missing self enunciado por Kärre y Ljunggren. y el papel que los linfocitos NK juegan destruyendo a aquellas células que piensan que es una buena estrategia para evadir la respuesta inmunitaria no presentar antígenos. Y la importancia de la sinapsis inmunológica, donde el autor ha trabajado muchos años estudiando cómo se organizan los complejos de activación supramoleculares de las mismas.

Ya para terminar, los últimos capítulos los dedica a explicar que además de regular la inmunidad, los genes del MHC pueden desempeñar un papel en la reproducción y el comportamiento social, el mantenimiento del embarazo, la selección de pareja y el reconocimiento de parentesco. Y otros ámbitos aún más peliagudos como que la región genómica del MHC también parece influir en el desarrollo y la plasticidad del sistema nervioso central, las interacciones de células neurológicas, la función y comportamiento sinápticos, la especialización hemisférica cerebral y algunos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

En definitiva, un libro fantástico que nos muestra esos genes polimórficos, codominantes y poligénicos y que su inmensa variabilidad nos ha permitido sobrevivir como especie, seleccionando a los individuos más preparados para que su sistema inmunitario adaptativo combata las infecciones. Creo que su lectura es más que recomendable para cualquier persona interesada tanto en la inmunología como en las ciencias de la vida o la historia de la medicina.

Espero lo leáis y los disfrutéis.

<https://www.amazon.es/Compatibility-Gene-Daniel-M-Davis/dp/1846145147>

Reseña de la web: "Immunopaedia"



PASCUAL MARTÍNEZ

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

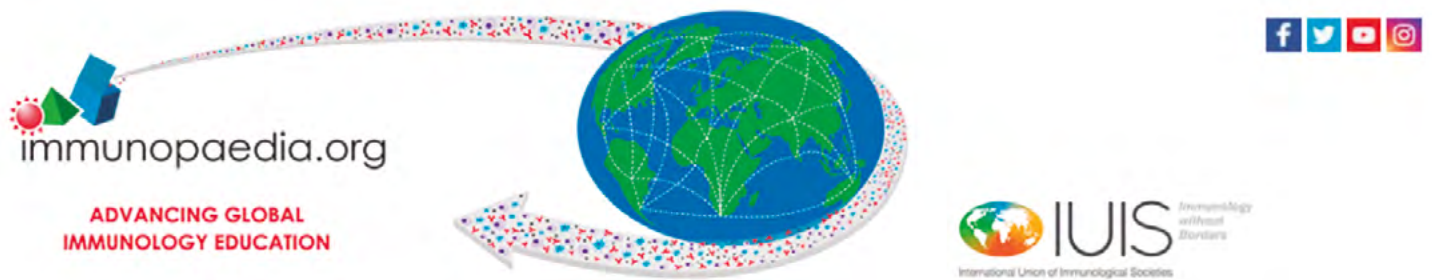
I[mmunopaedia](#) es un sitio web educativo sin ánimo de lucro cuyo objetivo principal es el de promover el conocimiento e investigación en Inmunología, tanto básica como clínica. Su nombre deriva de *Inmunología de la pediatría*, y se lanzó en 2005 en la Conferencia Sudafricana sobre el SIDA, centrándose en sus inicios en la infección por VIH en niños. Su fundador, el Dr. Clive Gray, es Profesor de Inmunología en Biología Molecular y Genética Humana de Ciudad del Cabo (Sudáfrica), y recibió por este proyecto el [Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation International Leadership Award](#).

En un momento en el que la Inmunología se veía como una ciencia de laboratorio con poca aplicación en la práctica clínica, el Dr. Clive Gray desarrolló un recurso basado en la web para mejorar el conocimiento de la Inmunología en los médicos de Sudáfrica. El método empleado fue un "enfoque de caballo de Troya" mediante el que a los estudiantes se les presentaba un caso clínico, levantando la curiosidad sobre los mecanismos celulares y moleculares, llevándolos a una investigación detallada de los fundamentos clínicos e inmunológicos de la enfermedad.

Este recurso ha ido ampliándose a lo largo de los años, tanto en información como en colaboradores, lo que le supuso recibir también, en 2010, el *Science Prize for Online Resources in Education* (SPORE), de la *American*

Association for the Advancement of Science, un premio creado para fomentar la innovación y la excelencia en la educación, así como para promover el uso de recursos en línea de alta calidad por parte de estudiantes, profesores y el público.

En una internet donde abunda la información, pero donde a veces escasea el rigor, *Immunopaedia* cuenta con la colaboración de la *International Union of Immunological Societies* (IUIS) y aporta muchísima información de interés para el alumnado y el profesorado de Inmunología. Hoy día, la web contiene numerosas secciones. La primera de ellas, los [casos clínicos](#), son el origen de este recurso y están presentados en apartados como presentación del paciente, historia clínica, diagnóstico diferencial, análisis, discusión, tratamiento, etc., así como preguntas de autoevaluación resueltas. Además, la web también contiene un apartado de [noticias](#) constantemente actualizado, con reseñas cortas sobre nuevos artículos científicos publicados con avances en la investigación del área. Contiene también secciones de [teoría](#) organizadas como clásicos capítulos de libro, y adaptadas a diferentes niveles: [Inmunología Básica](#), [Inmunología Avanzada](#), [Áreas de Interés Especial](#) o [Hechos Históricos](#). Una sección interesante de esta web es la de sus [Cursos Online](#), que contienen información organizada en función del área de interés y ampliada con respecto a las secciones de teoría, aunque es necesario iden-



CLINICAL CASE STUDIES IMMUNOLOGY ONLINE COURSES WEBINARS TREATMENT & DIAGNOSTICS GLOSSARY OUR AMBASSADORS COURSE REGISTRATIONS

HOME OUR PROFILE NEWS INTERVIEWS COLLABORATIONS EVENTS DONATE NOW CONTACT US

THE BASICS OF THE IMMUNE SYSTEM

1. A SNAPSHOT OF THE IMMUNE SYSTEM
2. ONTOGENY OF THE IMMUNE SYSTEM
3. THE INNATE IMMUNE SYSTEM
4. MHC & ANTIGEN PRESENTATION
5. OVERVIEW OF T CELL SUBSETS
6. B CELL ACTIVATION & PLASMA CELL DIFFERENTIATION
7. ANTIBODY STRUCTURE & CLASSES
- CD NOMENCLATURE

GET OUR MONTHLY NEWSLETTER

EMAIL:

We will not share your details

[SIGN UP](#)

Search for: [SEARCH](#)

[Immunopaedia](#) > [Immunology](#) > [The Basics of the Immune System](#)

The Basics of the Immune System

- [1. A Snapshot of the Immune System](#)
- [2. Ontogeny of the Immune System](#)
- [3. The Innate Immune System](#)
- [4. MHC & Antigen Presentation](#)
- [5. Overview of T Cell Subsets](#)
- [6. B Cell Activation and Plasma Cell Differentiation](#)
- [7. Antibody Structure and Classes](#)
- [CD Nomenclature](#)

tificarse en la web (de forma gratuita). Aunque con menor calidad, pero en construcción, la web además contiene una sección relacionada con el [Tratamiento y Diagnóstico](#) de enfermedades, con información sobre técnicas tanto clásicas como actuales utilizadas en los laboratorios de Inmunología.

Sin duda es un recurso que puede ayudar en la enseñanza universitaria en Inmunología. Es un recurso libre, con licencia *Creative Commons* (CC BY-NC-SA 4.0), lo

que permite compartir y modificar toda la información de la página. Para el profesorado, es un buen punto de partida para la preparación de la mayoría de los temas tratados en la enseñanza de la Inmunología, y que puede ser adaptado con facilidad a cada curso en particular. Para el alumnado supone también una guía organizada y rigurosa sobre conceptos básicos y generales de cara al estudio de la materia. En general, es un recurso para guardar en *favoritos*, pues seguro será útil en más de una ocasión.

<https://www.immunopaedia.org.za/>

Las redes sociales y la comunicación y la divulgación de la ciencia



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València

Introducción

Vivimos un momento en el que las redes sociales (RRSS) se han convertido, por derecho propio e independientemente de su fiabilidad, en un medio de comunicación de la máxima influencia en la sociedad. Las RRSS son gratis, su contenido está disponible, se actualizada de forma instantánea y además, en muchas ocasiones permite la interacción y la comunicación entre los autores y la audiencia.

Hemos de ser conscientes que no están supervisadas y, que no exista ningún tipo de intermediario, tiene sus riesgos inherentes. Pero al mismo tiempo permiten a los científicos y profesionales de la comunicación llegar de forma directa al público en general. Es palpable que los científicos cada vez las estamos utilizando más y es indudable que a día de hoy las RRSS se han convertido en un canal de comunicación y discusión en ciencia.

No hay que remontarse muy atrás en el tiempo, por ejemplo, al año 2006, para darse cuenta que la televi-

sión era la fuente principal de noticias científicas para el público general y solo un 20% de las personas las buscaban en internet. A día de hoy, más del 70% de la gente se informan a través de las redes. Y no menos impresionante son las cifras de uso para los investigadores. La pandemia de covid-19 ha revolucionado la comunicación en tiempo real y potenciado aún más el uso e interés por las RRSS. Sin embargo, muchos de estos consumidores de ciencia son escépticos respecto a la información que ven en las RRSS e internet. En definitiva, podemos considerar que **las RRSS son de alguna forma de la democratización de la ciencia a la sociedad.**

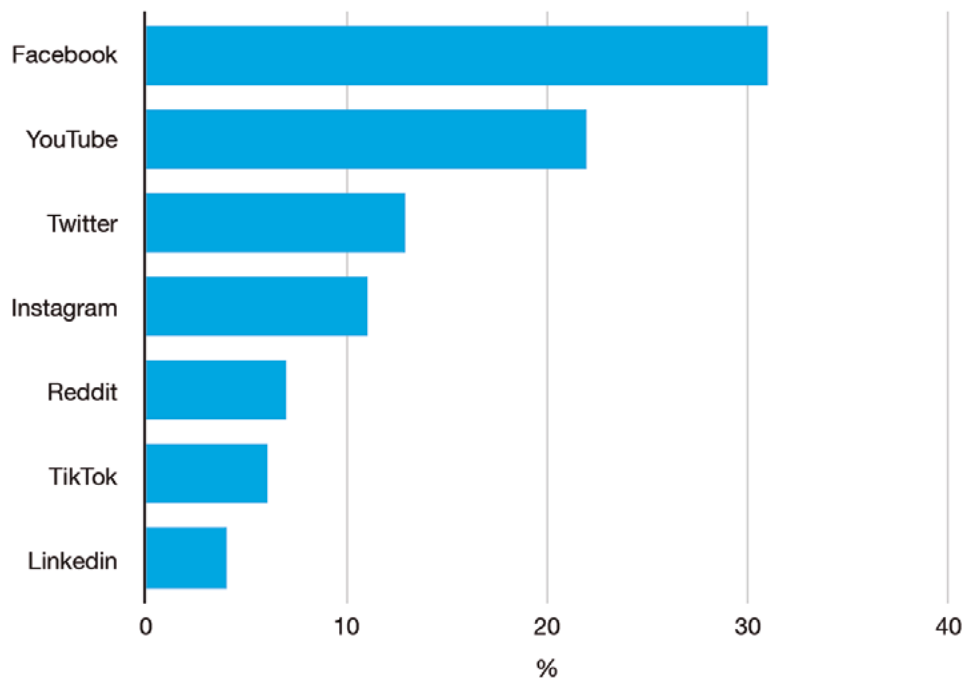
Divulgar y educar

Las RRSS y las plataformas online son totalmente válidas y óptimas no solo para tender un puente entre la investigación y la sociedad, sino para promover la educación y la divulgación científica. Bien utilizadas, apoyan tanto el aprendizaje social activo como la enseñanza cola-

Características de algunas plataformas de internet y RRSS para divulgar ciencia

Website	Blog	Twitter & Social Media	Youtube
Fuente de información más depurada y creíble	Puede presentar datos de forma detallada	Forma de comunicación interpersonal en tiempo real	Permite compartir videos de toda índole
Posibilidad de presentar información muy detallada	Permite la interacción entre autor y audiencia	Audiencia no seleccionada y de todo tipo	Es una plataforma válida para diseminar pero menos para interactuar
Penetración muy limitada aunque links a otras RRSS puede darles visibilidad	Elaboración más informal que un website	Máxima capacidad de difusión y penetración en la sociedad	Requiere el mayor desembolso y tiempo de dedicación para el creador de contenidos
La audiencia suele ser más madura, interesada y preparada en el ámbito	Audiencia interesada y con cierto background	Los algoritmos ayudan a perfilar el interés de la audiencia	Es muy bueno como repositorio de contenidos

Porcentaje de americanos que se informan desde



Fuente: US News Consumption Across Social Media in 2021.

borativa. Muchos científicos, entre los que me encuentro, consideran que divulgar es una tarea fundamental de nuestra labor profesional y que tenemos el deber y el compromiso de trasladar a la sociedad el conocimiento. La ciencia no debe ser un mundo estanco separado de nuestros congéneres y estos necesitan beneficiarse no solo del avance tecnológico que proporciona la ciencia sino de algo más inmaterial como es el conocimiento. Tanto es así que el Foro Económico Mundial ha hecho un llamamiento a los científicos para que se comprometan mucho más con el público a través de las RRSS: "el mundo necesita más científicos que quieran traducir su experiencia en una comunicación efectiva sobre las preocupaciones y ansiedades globales para cortar el ruido del miedo y las suposiciones basadas en lo desconocido".

Para unos el uso de las RRSS es más que nada una forma divertida de practicar sus habilidades de comunicación. Pero también permite que científicos no amantes de los medios de comunicación audiovisuales o, sencillamente introvertidos, se sientan a gusto y empiecen a publicar su ideas o avances en su campo. Es una oportunidad para ellos de salir de su cascarón protector y empezar a exponerse y comunicar. En general pretendemos que más gente entienda cómo es ser un investigador y si me lo permiten, inspirar a los futuros científicos. Pero también ayudar a los no expertos a tomar mejores decisiones

en sus vidas, basadas en la ciencia. Pero ojo, no los que son más "ruidosos" en las redes son los más fiables o los mejores científicos. Este último punto es muy relevante para Twitter, que es la primera línea de la comunicación científica, Además, mucho ojo con este medio pues fácilmente puede revertirse su impacto y llegar a recibir críticas de lo más despiadadas. Por ejemplo, tratar temas como las vacunas, el cambio climático o la inteligencia artificial están ligados a fuertes valores personales, intereses o ideología, y también pueden tocar las emociones más profundas de la gente.

Aún más, en los tiempos de pandemia que vivimos, el panorama de la comunicación científica se ha revolucionado y las RRSS han alcanzado un protagonismo sin precedentes. Innumerables personas de todas las edades han tenido una fuerte motivación para aprender y han recurrido a las RRSS para informarse de epidemiología, virología, inmunología, biología molecular y medicina en general. El coronavirus ha sido un catalizador hasta un grado vertiginoso, donde hay que reconocer se ha mezclado la ciencia con la pseudociencia y la superchería. Toda esa información sin intermediarios expone a los no iniciados al riesgo de verse abrumados por una enorme cantidad de información, desconcertados por su diversidad y engañados a la hora de distinguir entre fuentes fiables y no fiables.

Difusión en el ámbito profesional

En el ámbito de la comunicación entre pares el ciberespacio ofrece hoy en día nuevas vías para la comunicación científica antes inimaginables. Por ejemplo, cuando se publica un artículo científico, lo ideal es llegar a unos pocos cientos de personas, pero si se utilizan las RRSS para anunciar y compartir la publicación, el número de lectores potenciales aumenta considerablemente. Así, las RRSS se convierten en un escaparate dinámico para las líneas de investigación y las publicaciones, permitiendo una mejora de la visibilidad de la ciencia que realizamos en todo el mundo. Permiten aumentar la marca personal y de las instituciones científicas o académicas y son un foro ideal para debatir sobre temas de investigación relevantes.

Los científicos de hoy en día no solo recurren a las RRSS para dar a conocer sus trabajos de investigación publicados, sino para estar al día de lo que ocurre en su campo y establecer redes con posibles colaboradores. Y la buena noticia es que esto funciona.

En el ámbito de la biomedicina, PubMed ha dejado de ser ese motor de búsqueda elegido por los investigadores y Google se ha convertido en un magnífico buscador que nos depura fantásticamente los resultados. Además, para estar actualizado y al día las RRSS específicas como ResearchGate, LinkedIn y Academia.edu o generalistas como Facebook, Twitter son cada vez más usadas. Tener una presencia online puede ayudar a los comités de búsqueda para conocer a un candidato a un puesto de trabajo.

A pesar del enorme uso e interés de las RRSS no podemos obviar que usarlas consume tiempo, sobre todo si eres de los que suben información y no solo la consumes. Por ello muchos científicos son algo escépticos de su interés y aún evitan su uso. Además, sobre su uso científico hay que ser cauteloso pues la difusión de resultados o

información clínica puede estar en conflicto con derecho de autor, copyrights de revistas, acuerdos de confidencialidad e incluso privacidad de los pacientes.

Consejos para futuros comunicadores

- ✓ Marcarse claramente al principio cuales son los objetivos que deseas a la hora de comunicar ciencia en las redes.
- ✓ Optar por mostrar una identidad clara y creíble, con links a vuestras afiliaciones u otros perfiles o descriptores.
- ✓ Separar los perfiles profesionales de los personales también puede ser una buena estrategia para manejar las RRSS de forma más efectiva.
- ✓ Es importante contestar y participar en las conversaciones que puedan surgir de los post subidos. De la misma forma participar en posts de otros comunicadores con amplias audiencias puede daros visibilidad. Igualmente, compartir la información proporcionada por otros ayuda a mantener a tu audiencia también informada.
- ✓ Si es posible añade links, referencias o tus conflictos de interés.
- ✓ Si se comunica al estilo narrativo o contando historias bien estructuradas se hace más atractivo y se amplía el tipo de audiencias.
- ✓ Es importante marcarse unos estándares éticos y de responsabilidad social.

Desde aquí os animamos a usar las RRSS como herramienta para la divulgación o la comunicación profesional. Estamos seguros que ampliarán vuestro eje de actuación y ayudaréis a dar a conocer lo importante de vuestro trabajo a la sociedad.



RRSS - Comunicadores seleccionados en inmunología


Alfredo Corell

@alfredocorell Te sigue

Immunologist working on Innovative Education, Diagnosis, Lecturing & Research- Prize best spanish university profesor 2018 #PremiosEducaAbanca2018 Traducir la biografía

Valladolid you.tube/UplzCJXeI8 Se unió en septiembre de 2010

6.653 Siguiendo 38,4 mil Seguidores


Rafa Toledo

@alfwarrior Te sigue

Catedrático de Parasitología (Full Professor). Inmunoparasitología. PharmD. PhD. Universidad de Valencia. Twitter no institucional

Medicina y salud Se unió en mayo de 2012

564 Siguiendo 23,5 mil Seguidores


Jose Gomez Rial

@gomez_rial5 Te sigue

Immunologist H&I. PhD Immunogenetics Lab Hospital Clínico Santiago de Compostela. Genetics Vaccines Infections Pediatrics Research Group (GENVIP) Traducir la biografía

Santiago de Compostela, España genvip.org Fecha de nacimiento: 12 de mayo Se unió en noviembre de 2017

900 Siguiendo 14,6 mil Seguidores


Rafael Sirera

@rafaelsirera

Catedrático de Biología Celular. Coordino el Doctorado en Biotecnología @UPV y la revista de @SEinmunologia. Investigo en OncolInmunología en @ExcelenciaOnco1

Valencia Se unió en mayo de 2012

443 Siguiendo 11,4 mil Seguidores


Manuel Muro

@manuelmuro5 Te sigue

Jefe de Servicio de Inmunología de Hospital CU Virgen de Arrixaca-IMIB. Director Laboratorio Regional de Histocompatibilidad y Trasplante. Clínico e Investigador

Murcia, España Se unió en octubre de 2014

1.098 Siguiendo 9.593 Seguidores


Yvelise Barrios PhD MD

@YbpCph Te sigue

Médico Inmunóloga Doctora en Medicina. Investigadora Univ Lund. Vocal de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología. Feminista

Se unió en febrero de 2015

635 Siguiendo 4.098 Seguidores

220311 La visibilidad de la inmunología en singularidad pandémica



JOSÉ ANTONIO LÓPEZ

Director del grupo de Neurovirología de la UAM
Director de cultura científica del CBMSO

Llevo casi 40 años dedicado a la investigación en virología. Empecé y realicé mi tesis doctoral como inmuno-virólogo. Tras un periplo posdoctoral en artritis reumatoide, investigué como onco-virólogo en el Centro Alemán de Investigaciones Oncológicas, Heidelberg. Desde 2002 dirijo un pequeño grupo en investigación en neuro-virología siendo, desde 2015, el director del grupo de la UAM con el mismo nombre. Asimismo, llevo dedicado a la comunicación social de la ciencia más de 30 años. Concretamente desde aquella época cada vez más lejana donde apenas nos prodigábamos en divulgación algún científico en activo. Desde luego, comentarios como “el IP es un conocido

*“Contra charlatanes y pseudociencia,
lean ciencia,
escuchen ciencia,
vivan ciencia”*

divulgador de la ciencia española; ello ha ido en detrimento de su capacidad como científico”, recibido como valoración a una propuesta de proyecto científico, han ayudado poco a la causa social de la comunicación de la investigación.

En la actualidad, la situación es afortunada y claramente distinta. Cada vez más científicos de primera línea compaginan su labor de poyata y dirección con difusión e, incluso, divulgación -verdadero puente entre el laboratorio y la sociedad- al grito de “Sin ciencia no hay futuro”,

“un país es rico porque investiga, y no al revés” o “contra charlatanes y pseudociencia, lean ciencia, escuchen ciencia, vivan ciencia”, mantra, este último, que repetimos y emitimos todas las semanas en mi programa de divulgación científica radiofónico de Radio 5 “Entre Probetas”.

Y en esas estábamos cuando, en febrero de 2020 me llamaron de un programa de televisión para dar mi opinión como virólogo y miembro de la junta directiva de la Sociedad Española de Virología (SEV) sobre un virus descubierto en China supuestamente transmitido por “incluir a los murciélagos en la gastronomía sin control”. Desde entonces, los acontecimientos científicos, epidemiológicos, sanitarios, sociales y mediáticos se dispararon, con una media en torno a las 15 intervenciones al día en todo tipo de medios, nacional e internacional. Poco a poco, empezaron a “brotar” divulgadores, virólogos y “expertos” en pandemias y bichos emergentes como, champiñones tras la lluvia generando, muchos de ellos, más ruido que certezas científicas -las certezas que el rigor científico es capaz de generar en cada momento a la luz de los datos analizados. ¿Y los inmunólogos? ¿Dónde, cuándo, cómo y cuánto llegaron a formar parte de este elenco científico-mediático? A todas luces, menos de lo que, por pertinencia temática habría sido necesario y oportuno.

Según consta en su página web, la Sociedad Española de Inmunología (SEI) tiene, entre sus fines, promover el desarrollo y avance de la Inmunología como ciencia de la vida y la salud. No tengo claro que este sea un alegato de defensa de la presencia de la disciplina en la Sociedad;

quiero pensar que sí... Por otro lado, entre los fines de la SEV estaría la defensa de la dignidad del ejercicio profesional de la Virología en todas sus vertientes (...) contribuyendo de tal modo a la promoción de la salud y conocimiento científico... Ciertamente son dos definiciones ambiguas que nos acercan más al pudor de la vinculación de los investigadores con la divulgación científica de mis primeros años que a la decidida tarea reconocida por el artículo 38 de la Ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación de 2011. Si las Sociedades Científicas no tienen -tenemos- claro la importancia de la comunicación social de la ciencia, ¿pretendemos que sí nos consideren los agentes sociales y políticos cuando vienen mal dadas? Y la pandemia de la COVID 19 nos vino muy mal dada...

Al margen de la discusión, fútil y bizantina acontecida dos años más tarde sobre lo que pudimos hacer más o mejor, sí habría algunas puntualizaciones a considerar -en el ámbito del presente contexto inmunológico. Mucho se ha hablado y escrito sobre los “fantasmales” comités científicos de asesoramiento gubernamental -central o auto-

nómico- a través del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias con el mediático y, para algunos, polémico Fernando Simón al frente. Recuerdo haber leído la composición del primero de estos comités asesor durante el confinamiento. Identifiqué a muchos de mis compañeros y compañeras virólogos y expertos en gestión de vacunas, pero, sinceramente, no recuerdo la inclusión de ningún inmunólogo. Como investigador y como divulgador he tenido contacto asiduo con muchos inmunólogos. También he coincidido en muchos programas y foros científicos-divulgativos con compañeros como Marcos López, presidente de la SEI, Carmen Cámara, secretaria, o Alfredo Corell, estrella mediática reconocible por su extrapolación inmersiva al mundo “Star War” a la hora de hablar de linfocitos, anticuerpos o vacunas. He podido hablar largo y tendido con muchos de ellos, especialmente con Alfredo, con quien comparto obligaciones docentes universitarias y pasión por la difusión y divulgación científica, tanto entre alumnos como en la sociedad en general. Una de las críticas reiteradas en la que ambos coincidíamos era

En la actualidad, la situación es afortunada y claramente distinta. Cada vez más científicos de primera línea compaginan su labor de poyata y dirección con difusión e, incluso, divulgación.

la escasa -como eufemismo de nula- consideración de la opinión de inmunólogos en las decisiones ministeriales y autonómicas en lo concerniente a la pandemia -hay que considerar, en este punto, que las patologías más graves asociadas al SARS-CoV-2 eran debidas, primordialmente, a la desregulación de la respuesta inmune innata, mediada, seguramente, por macrófagos y neutrófilos- y a la vacuna: cuándo proceder con dicho programa, en qué tramo de edad, cuántas dosis, qué intervalos, cómo combinar la vacunación en personas infectadas o cómo proceder con la aprobación de la vacunación heteróloga... Hemos sometido al ciudadano, durante esta pandemia retransmitida -por desgracia como las guerras- casi minuto a minuto, además de al ruido de pseudocientíficos, “informadores” desinformados, “hambrientos” de focos mediáticos sin oficio ni beneficio y, por supuesto, negacionistas y/o antivacunas, al enfrentamiento en cuanto a declaraciones dentro del propio universo de la ciencia y la sanidad: declaraciones y contradecimientos sobre si alguien con dos dosis y una infección por ómicron tendría, o no, que vacunarse pasado un mes tras la infección; si la revacunación con el mismo compuesto vacunal desarrollado contra la variante

de Wuhan seguía siendo aconsejable para un tercero -o cuarto- booster (refuerzo) en toda la población, o si los ensayos llevados a cabo en España para la dosis de refuerzo heteróloga había tenido, o no, los controles necesarios para su aprobación. Estamos lógicamente hablando de información del ámbito inmunológico, junto, como decía al principio, con todo aquello relacionado con la exacerbación de la inducción de citoquinas, como la famosa IL-6, en los pacientes vulnerables más afectados por la infección con el coronavirus pandémico. Información que nos llegaba “digerida” a través de Fernando Simón -o los ministros de Sanidad- sin aclararse qué comité de expertos -no digo nombres ni apellidos, sino cargos y especialidades- había participado en tales decisiones. A todas luces, y tras hablarlo con diferentes compañeros, parece que la SEI, que los inmunólogos, no ha sido considerada en la escala que requería -y requiere- una singularidad sanitaria histórica como la que todavía estamos viviendo. Lo que no tengo claro es si ha habido la suficiente insistencia de esta Sociedad para exigir su inclusión en la toma de decisiones en lo concerniente a su “negociado”. Otro tanto podría decir de la SEV.

Curar a la vez VIH y leucemia con células de cordón umbilical: ¿Una nueva puerta se abre?



EDUARDO LÓPEZ-COLLAZO

Director Científico del IdiPAZ,
Hospital Universitario La PAZ

A pocas semanas del fallecimiento de Luc Montagnier, uno de los descubridores del virus del VIH, saltó la noticia sobre la cura de una paciente infectada con el virus que provoca el SIDA. Sin embargo, bajo un titular ilusorante se encuentra la letra pequeña que, de no analizar con profundidad el tema, nos hace viajar a un futuro aún inexistente.

Según hemos podido saber, una mujer de raza mixta se ha curado de VIH en los Estados Unidos utilizando un trasplante de células madres proveniente de la sangre de un cordón umbilical. Estamos convergiendo con tres grandes novedades: el uso de células madres de cordón umbilical, el género de la paciente y su etnia mezclada, pero vayamos por partes.

En los noventa Timothy Ray Brown, un norteamericano de Seattle, contrajo el VIH y, gracias a la terapia antirretroviral, logró sobrevivir. Aquí acabaría el interés médico de su historia si no fuera porque tiempo después acude a consulta en el Departamento de Hematología, Oncología y Medicina de Transfusiones del Hospital Charité de Berlín y se le diagnostica un tipo de cáncer de la sangre. Llevaba una temporada sintiéndose cansado, débil, perdiendo peso y padeciendo fiebres. Luego de una revisión y varios análisis, su médico, el doctor Gero Hütter, le diagnosticó leucemia mieloide aguda. Todo se complicaba, mas comenzó la quimioterapia y pensó que sería suficiente. No obstante, Hütter emprendió la búsqueda de donantes de médula ósea para Brown, por si era necesario un trasplante y, curiosamente, encontró uno

muy propicio. Era alguien con una mutación en una de las puertas por las que el virus del VIH «entra» a las células de las defensas y se establece dentro de ellas. El receptor CCR5 es una de esas puertas y la mutación en cuestión es llamada CCR5 delta 32. En Europa es relativamente común la presencia de esa mutación en heterocigosis. Se calcula que un 10 % de la población la tiene, aunque para que sea efectiva se necesita lo que llamamos homocigosis lo cual hace que el 10 se reduzca al 1 %. Quizá te preguntes de qué estoy hablando. Cuando hablo de médula ósea me estoy refiriendo al órgano de nuestro cuerpo donde se fabrican las células que nos defienden, las que son capaces de destruir agentes infecciosos y tumores. Brown debutó con una leucemia, que es la producción descontrolada de una estas células de la defensa. Uno de los tratamientos que se ha establecido para curar esta enfermedad consta de dos partes: primero, eliminar la fábrica de las defensas del paciente, es decir, la médula ósea y, luego, trasplantar una nueva fábrica donada por alguna persona sana. Este procedimiento es arriesgado y no siempre exitoso. En un libro que publiqué hace un par de años (*¿Qué es el cáncer?*) te lo cuento con detalles. Cuando Hütter le propuso el trasplante a Brown, este último se negó. Conocía los riesgos y pensó que la quimioterapia sería suficiente, aunque no fue así. Tuvo una recaída y la leucemia volvió. En este punto, Brown no tuvo opción y ambos, médico y paciente, acariciaron la idea de solucionar dos enfermedades con un mismo procedimiento. Como te comenté, el médico había encontrado un donante compatible con Brown que, además, tenía mutada la puerta de entrada al VIH. Si el trasplante funcionaba, Brown dejaría de

tener células tumorales en su sangre porque la fábrica trasplantada estaba sana y, por otra parte, el VIH que estaba en su cuerpo en poco tiempo no tendría células que le permitieran entrar. Podría ser el primer paciente con VIH que conseguía curarse. El trasplante se realizó, pero no funcionó en el primer intento. Brown necesitó un segundo trasplante y esta vez sí quedó libre de las células tumorales en su sangre y del VIH. Tuvo que transcurrir un tiempo prudencial para que la comunidad científica considerara a Brown curado. En una conferencia en 2008 sobre retrovirus e infecciones oportunistas, conocida por sus siglas en inglés CROI, se anunció el hito. El llamado Paciente de Berlín había abandonado la medicación y se mantenía libre de VIH. En 2019 se publica un segundo caso aparentemente curado con el mismo procedimiento; el Paciente de Londres vino a acompañar al de Berlín. Otros pacientes han entrado en ensayos clínicos parecidos, y España no se ha quedado atrás en este empeño. Con Brown -él prefería que se le conociera por su nombre y no como el Paciente de Berlín- se abrió una puerta, aunque pequeña. De hecho, falleció en el 2020 debido a un cáncer, mas libre de VIH.

¿Es esta una solución para los pacientes seropositivos? La respuesta es no. Te comenté que un trasplante de médula

ósea tiene muchos riesgos. Según la estadística, casi la mitad de los pacientes con VIH que reciben un trasplante de estas características pueden morir por la intervención. En cambio, con la terapia antirretroviral el virus se mantiene a raya sin graves complicaciones. Por eso, sólo se recomienda aplicar el trasplante cuando existe también una enfermedad de la sangre intratable con otros métodos. Por otra parte, encontrar compatibilidad en donantes de médula ósea es un acto casi heroico. Es por esta razón que la noticia que nos ocupa tiene gran relevancia. El uso de la sangre del cordón umbilical en vez de la médula ósea, debido a su disponibilidad, abre la posibilidad de curar a más personas de diversos orígenes raciales que antes. Es un hecho que la mayoría de los donantes de médula ósea son de origen caucásico lo cual dificulta el procedimiento en pacientes con etnias mixtas.

La mujer que se reporta como curada de VIH padecía de una leucemia. En su caso se usaron células madres de cordón umbilical de una donante parcialmente compatible; adicionalmente recibió sangre de un pariente cercano para proveerla de defensas inmunológicas temporales mientras las células madres del cordón umbilical se “asentaran”. Es importante, además, el sexo de la paciente.

Mucho más que una puerta hacia la cura del VIH, estamos ante una avenida hacia el uso de las células de cordón umbilical en la cura de leucemias, permitiendo que se amplíe, con creces, la disponibilidad de donantes.

Algunas evidencias nos apuntan que el VIH evoluciona de manera diferente en mujeres; sin embargo, mientras que ellas representan más de la mitad de los casos de VIH en el mundo, sólo el 11 % de los participantes en los diferentes ensayos clínicos de cura que existen son mujeres.

Tenemos que tener en cuenta que los antirretrovirales pueden controlar el VIH, pero una cura es clave para poner fin a la pandemia que ya dura décadas. En todo el mundo, casi 38 millones de personas viven con el VIH y alrededor del 73 % reciben los antirretrovirales. No obstante, un trasplante de médula ósea no es una opción realista para la mayoría de los pacientes. Como te expliqué estos procedimientos son invasivos y riesgosos, por lo que generalmente se ofrecen sólo a personas con cáncer que han agotado todas las demás opciones. En los casos reportados los pacientes han sufrido efectos secundarios severos, incluido la enfermedad de injerto contra huésped, una afección en la que las células del donante atacan el cuerpo del receptor.

Todo lo anterior realza la relevancia del caso que comentamos. La mujer sometida a este novedoso tratamiento pudo abandonar el hospital 17 días después de ingresar, no desarrolló la enfermedad de injerto contra huésped, suspendió el tratamiento con antirretrovirales y, 14 meses después, no hay rastro de VIH en su cuerpo.

No está claro por qué las células madre de la sangre del cordón umbilical parecen funcionar mejor que las de la médula ósea. Quizá estas son capaces de adaptarse a un nuevo entorno con mayor plasticidad. Al provenir de recién nacidos, pueden ser más adaptables. Pero esto aún se ubica en el mundo de la especulación.

Mucho más que una puerta hacia la cura del VIH, estamos ante una avenida hacia el uso de las células de cordón umbilical en la cura de leucemias, permitiendo que se amplíe, con creces, la disponibilidad de donantes. Una vez más tenemos que decir: no es magia, es ciencia.

(Adaptado del artículo original aparecido en *El Español* el 19-02-2022)

Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología