

Volumen 39 • Número 3 • Julio - Septiembre 2020

Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología



SEI

Sociedad Española
de Inmunología

Encefalitis Autoinmune Post-Herpética



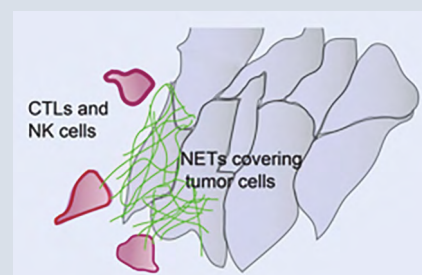
Marcos López Hoyos,
presidente de la SEI



Comunidades virtuales
de pacientes



Los NETs en el tumor
inactivan a los CTLs



Tribuna

Panorama

Investigación

Clínica

Docencia

Divulgación

www.inmunologia.org

Un paso más hacia la medicina personalizada

i-Track¹⁰, la primera solución totalmente automatizada de acceso aleatorio y carga continua para monitorizar fármacos biológicos.



Análisis individualizado muestra a muestra



Determinación de fármaco y anticuerpo



Resultados en 35 minutos



Hasta 60 test/hora



Conectable a la cadena de laboratorio



Infliximab

Adalimumab

Etanercept

Certolizumab

Golimumab

Tocilizumab

Rituximab

Bevacizumab

Trastuzumab

Ustekinumab

Vedolizumab

Secukinumab

ÍNDICE DEL CONTENIDO



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



MARCOS LÓPEZ HOYOS: **Introducción como nuevo presidente de la SEI**

RAFAEL SIRERA: **¿Será la vacuna el final de la pandemia COVID-19?**

ALVARO TEJEIRA: **CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity**

MAR SERRANO: **Design of an antigenic determinant of cefaclor: Chemical structure-IgE recognition relationship**

ILDEFONSO SÁNCHEZ: **COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DC and inflammatory transitional and nonclassical monocytes**

JOSÉ A. NICOLÁS-ÁVILA: **A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart**

GUILLERMO MUÑOZ, RAQUEL RUIZ: **Encefalitis Autoinmune Post-Herpética**

MANUEL MURO: **¿Es el ADN libre circulante (cfDNA) derivado del donante (dd-cfDNA) un nuevo biomarcador para el rechazo de aloinjertos en trasplante?**

MARTA AGUILAR, ROSA DÍAZ, ROCÍO MARTÍNEZ, M. BEGOÑA VÁZQUEZ: **Hiperinmunización: una realidad y un reto. A propósito de un caso**

CARMEN MARTÍN: **La nueva calidad**

VERÓNICA TORRANO, MARÍA MUÑOZ: **La etapa postdoctoral: dos ejemplos de viaje por la carrera investigadora de dos científicas jóvenes**

PEDRO SORIANO: **“Comunidades virtuales de pacientes, ante todo personas” (Asociación #FFpaciente)**

ALFREDO CORELL: **#PonUnInmunólogoEnTuVida o “divulgando Inmunología en tiempos excepcionales”**

JESÚS SÁNCHEZ: **Nº 22: El Tedio**

●	PORTADA
●	Créditos
●	Índice
●	5 Nota de los editores
●	6 TRIBUNA
●	7 PANORAMA
●	7
●	9
●	15 INVESTIGACIÓN
●	15
●	16
●	18
●	19
●	20 CLÍNICA
●	20 Minirrevisión
●	23 Minirrevisión
●	27 Casos Clínicos
●	30 Calidad
●	32 DOCENCIA
●	32
●	36 DIVULGACIÓN
●	36 A pacientes
●	39
●	42 Tira cómica



SEI
Sociedad
Española de
Inmunología

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?



Estudiante Predoctoral

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

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



Residente de Inmunología

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

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

Inmunología

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

www.inmunologia.org



Coordinación General: Rafael Sirera

Coordinación Secciones: Rafael Sirera (Panorama y Docencia)
M. Luisa Vargas (Clínica)
Pedro Roda (Investigación)
Alfredo Corell (Docencia y Divulgación)
Jesús Gil (Divulgación)

Asistente editorial: Laura Grau

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

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

● **Para futuras colaboraciones:**

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

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

● **© Sociedad Española de Inmunología, 2020**

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

Con el patrocinio de:



BD



inmunotek
alergia e inmunología

Sumario

Hola a todos, tenéis en vuestras manos un nuevo número de la revista que esperamos sea de vuestro interés. Seguimos estando bajo la amenaza de la pandemia COVID-19, lo que se hace patente también en las contribuciones del presente número, empezando ya por la tribuna. En este sentido en el inmunoensayo de panorama nos planteamos el beneficio real que las nuevas vacunas supondrán en la contención de la diseminación de la enfermedad. Otra de las consecuencias de la COVID-19 en este número es la ausencia de contribuciones de becarios asistiendo a congresos o reuniones auspiciados por la SEI. Así mismo, en la sección de divulgación Alfredo Corell nos cuenta en primera persona como en estos tiempos excepcionales se puede divulgar inmunología en los medios, principalmente la televisión. En otro orden de cosas, en este número se reflejan los cambios que ha sufrido la junta directiva de nuestra sociedad y el nuevo presidente de la SEI, Marcos López Hoyos nos da la bienvenida en una carta abierta tras su incorporación.

En la Sección Clínica, se hace una exhaustiva revisión de la **Encefalitis Autoinmune Post-herpética**, sus mecanismos etiopatogénicos, clínica y diagnóstico, prestando especial atención en la detección de autoanticuerpos anti neuronales de superficie. El diagnóstico precoz de esta patología es fundamental para establecer el tratamiento con inmunomoduladores que es muy efectivo para el manejo de los síntomas de la fase aguda y contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El gran reto en el campo del trasplante de órganos sólidos es la búsqueda de biomarcadores diagnósticos de rechazo de órgano, para poder actuar de forma rápida para evitarlo. En la revisión **¿Es el ADN libre circulante (cfDNA) derivado del donante (dd-cfDNA) un**

nuevo biomarcador para el rechazo de aloinjertos en trasplante? se analizan nuevos biomarcadores de evolución del trasplante como el DNA libre circulante (cfDNA), marcador directo de la lesión selectiva del órgano donante, o la detección de exosomas.

Siguiendo con el Trasplante, en **Hiperinmunización: una realidad y un reto. A propósito de un caso**, se presenta el caso de una paciente en insuficiencia renal crónica que recibe un trasplante renal. La paciente presentaba una serie de particularidades clínicas, antropométricas e inmunológicas que hacían muy difícil el trasplante después de 39 años en diálisis y en la que se estableció un protocolo individualizado de inmunosupresión

Por último, Carmen Martín nos introduce los conceptos de **la nueva calidad**: la experiencia de cliente, la transformación 4.0, la gestión del cambio, de la innovación y la sostenibilidad, y la garantía de la protección de datos y el *compliance*.

Os destacamos que en la sección de docencia dos jóvenes investigadoras nos cuentan como su periplo postdoctoral fuera de nuestras fronteras fue un pilar fundamental en su desarrollo como científicas y les permitió su vuelta a España como investigadoras principales en dos centros del País Vasco. En la sección de divulgación tenemos la participación de Pedro Soriano, de la asociación de pacientes #FFPAciente, que pretenden dar visibilidad a los testimonios de las personas que conviven con una enfermedad a través de la red con la intención de potenciar el apoyo entre iguales, empatía y escucha activa. Y ya para terminar la divertida tira cómica de A lymphs life de Jesús Sánchez como colofón a este número. Que lo disfrutéis.

MARÍA LUISA VARGAS Y RAFAEL SIRERA



CARMEN Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Estimados socios de la SEI:
Escribir en este año sobre novedades en nuestra Sociedad conlleva seguir hablando de la pandemia por SARS-Cov2 y de las acciones que como sociedad hemos decidido emprender para ayudar en la medida posible a esta lucha desde la Inmunología. En este esfuerzo nuestros socios están trabajando tanto desde los centros de investigación como desde las unidades asistenciales de los hospitales del estado español.

Uno de los campos que cae directamente en nuestras competencias es la respuesta celular. Por eso, en el mes de Octubre se facilitó en la intranet un protocolo consenso para marcaje de marcadores de activación en superficie celular por citometría de flujo tras cultivos de pocas horas con antígenos del virus. La idea es que en cualquier laboratorio de Inmunología se puedan realizar estos estudios pensando en el grupo de pacientes con clínica altamente sugerente pero con aislamientos microbiológicos negativos y sin detección de anticuerpos. Además el objetivo de esta JD es ofrecer un programa de intercomparación GECLID para esta determinación, de modo que todos los laboratorios tengan un programa de calidad externo.

Otra de las novedades ha sido el lanzamiento de la aplicación SEICOven colaboración con el Dr. Lionel Jouffe para aplicar la tecnología del big-data para discriminar entre los síntomas del catarro, la gripe y COVID-19. El objetivo es implementar este tipo de tecnología de manera que se ayude en lo posible a evitar el colapso de los centros de atención primaria durante estos meses de otoño e invierno.

Y por supuesto continuamos con la campaña de divulgación en los medios de comunicación en la medida de nuestras posibilidades para dar a conocer la Inmunología

a la sociedad y ayudar a fortalecer la figura del inmunólogo como la persona indicada para explicar la respuesta inmunitaria tanto ante SARS-Cov2 como ante cualquier otro tipo de infección.

Otra de las consecuencias de la situación actual es que el 42 Congreso Nacional de la SEI que iba a celebrarse en Madrid en Marzo, tenga que transformarse en un congreso virtual que transcurrirá desde el 25 al 27 del mismo mes. Es una lástima perder un momento de encuentro entre todos los socios, pero os aseguramos que todo el comité organizador está trabajando para que el nivel científico compense este hándicap.

Os volvemos a recordar que estamos de estreno de la nueva web de la SEI. La idea es que sea más flexible y útil para todos, para ello es indispensable que todos los asociados entren en su perfil para actualizar sus datos. Es totalmente indispensable para diseñar un plan estratégico que abarque todos los campos de interés de una sociedad multidisciplinar como la nuestra. Además esta actualización será un requisito imprescindible para acceder a la Intranet, que es donde se colgará la información de ámbito profesional: ofertas de trabajo, protocolos, estudios de colaboración...

Así que esperamos con los brazos abiertos vuestras visitas.

Un abrazo para toda la Comunidad SEI

CARMEN CÁMARA

Junta Directiva SEI



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

Introducción como nuevo presidente de la SEI

MARCOS LÓPEZ HOYOS

Jefe Servicio Inmunología,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander,
Director Científico del Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL).



Tras el periodo de “entrenamiento” en la Junta Directiva después de mi elección en el congreso de Sevilla de nuestra Sociedad en mayo 2019, relevo en la Presidencia de la SEI a África González Fernández, quien ha liderado de forma exitosa la sociedad en los últimos cuatro años. Tras la ratificación por la Asamblea de la SEI el lunes día 8 de junio, la nueva Junta Directiva la componen, junto a mí, 5 nuevos miembros: el tesorero (Dr. Jordi Cano Ochando) y 4 vocales (M^a Carmen Martín Alonso, Jesús Gil Pulido, Manuel Hernández González y Francisco Boix Giner). Continúan, como vicepresidenta Eva Martínez Cáceres, como secretaria Carmen Cámara Hijón, y como vocales, María Francisca González Escribano, María Montoya González y Jorge Carrillo Molina.

El avance experimentado por la Inmunología ha supuesto una auténtica revolución que ha trascendido de forma más clara que nunca a la práctica clínica, tanto en el diagnóstico como en la prevención y el tratamiento de un sinfín de enfermedades. De hecho, no hay especialidad clínica que no se apoye en la Inmunología, bien en pruebas diagnósticas para el manejo de las enfermedades inmunomediadas, o bien en el uso del conocimiento de los mecanismos patogénicos relacionados con el sistema inmunológico para plantear tratamientos cada día más específicos. Todo ello se ha acompañado de un elevado nivel de tecnificación que obliga necesariamente a un alto grado de especialización dentro de esta rama “relativamente nueva” de la ciencia. La importancia de la Inmunología como ciencia y especia-

El avance experimentado por la Inmunología ha supuesto una auténtica revolución que ha trascendido de forma más clara que nunca a la práctica clínica, tanto en el diagnóstico como en la prevención y el tratamiento de un sinfín de enfermedades.

lidad sanitaria ha quedado evidenciada durante la pandemia de la COVID-19 que nos ha azotado este año y que nos ha obligado a redirigir gran parte de nuestros esfuerzos a la investigación en la respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2 y su traslación al manejo clínico de la enfermedad.

Entre mis objetivos están los de posicionar a la especialidad en los hospitales en temas donde la Inmunología es protagonista: la inmunoterapia del cáncer y enfermedades inmunomediadas, la terapia celular, las unidades clínicas de inmunodeficiencias y formar parte de los Centros de referencia nacionales de patologías

con base inmunológica (CSUR), entre otros. Para ello, el primer paso es proponer a las autoridades sanitarias la implantación de Servicios de Inmunología en todos los hospitales de tercer nivel. No se entiende que en nuestro país haya hospitales universitarios sin Servicios de Inmunología, a pesar de realizarse trasplantes o atender pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias, muchas veces infradiagnosticados. El peligro potencial de intrusismo profesional en la especialidad de Inmunología radica precisamente en la importancia y fortaleza de la misma y seguirá siendo combatido desde la SEI. Durante la pandemia de la Covid-19, tan-

to la JD presidida por África González, como la que yo ahora dirijo hemos luchado y lucharemos por demostrar que nuestra sociedad tiene mucho que ofrecer para ayudar a combatirla. Participamos en grupos técnicos de asesoramiento tanto al Ministerio de Sanidad como al de Ciencia e Innovación (Agencia Española del Medicamento, Grupo de Trabajo Multidisciplinar, etc.). Participamos con una mesa completa dedicada a la Inmunología en el I Congreso Nacional Virtual COVID, donde se presentaron 35 trabajos originales. La asistencia a nuestra mesa tuvo un elevado índice de participación, de modo semejante a los 5 webinar que realizamos de abril a julio en relación a la COVID. Por último, en las próximas semanas esperamos poder ofrecer novedades de utilidad clínica en el manejo de la infección.

La Inmunología española no se entiende sin la docencia y la investigación, parte esencial de nuestra sociedad. La docencia en Inmunología debe estar bien representada en todos los grados en Biociencias, incluidos los nuevos grados de Biomedicina y Biotecnología, o incluso de Químicas, con un reconocimiento adecuado de los créditos que se imparten y que en muchos casos están infravalorados respecto a otras asignaturas con más tradición. En investigación debemos potenciar el papel protagonista de la Inmunología en la dirección de Redes y Consorcios de Investigación. Por ejemplo, el Instituto de Investigación Carlos III cuenta con Redes y CIBER en multitud de enfermedades pero no dispone de una estructura semejante en Inmunopatología. En cualquier caso, la SEI promoverá una relación fluida entre las tres vertientes de la Inmunología (Hospital, Universidad, Investigación) en forma de consorcios y líneas de investigación traslacional.

La Junta Directiva de la SEI está haciendo una gran labor de divulgación y promoción de la Inmunología, y detección y erradicación de bulos relacionados con esta área. Esta labor ha sido esencial durante la pandemia actual y es una línea a seguir potenciando en esta nueva etapa. La exposición que hemos tenido en los medios de comunicación ha tenido sus frutos. Ahora las palabras "inmunología" e "inmunólogo" son familiares para la población general. La SEI se ha convertido en la fuente de información para contrastar con el rigor adecuado las noticias con que nos bombardean los medios en la actualidad.

La SEI es una sociedad científica con la complejidad de contar con más de 900 socios que proceden de diferentes ámbitos: hospitalario, docente e investigador.

Esta complejidad dificulta marcar los objetivos de la sociedad pero supone al mismo tiempo potenciar su fortaleza. Estamos abiertos a todo tipo de sugerencias por parte de todos nuestros socios. Necesitamos tener vuestro "feedback" permanente. Una herramienta importante en nuestra comunicación bidireccional es la página web que habéis comprobado que por fin se actualizó en agosto. El cambio busca mayor accesibilidad a la información, más flexibilidad y que se convierta en una herramienta activa donde encontremos información de utilidad. Avanzamos que información hasta ahora disponible en abierto va a colgarse en apartados de la intranet con el objeto de favorecer los intereses de los socios. Os solicitamos que utilicéis la intranet y que actualicéis vuestros datos al tiempo que aceptáis todo lo relativo con la Ley de Protección de Datos vigente y de obligado cumplimiento. Para la SEI es fundamental tener los datos de todos nuestros asociados al día de modo que podamos realizar un mapa de la situación de nuestra ciencia en los tres ámbitos que abarca: docencia, investigación y asistencia.

La Inmunología española no se entiende sin la docencia y la investigación, parte esencial de nuestra sociedad.

En el horizonte tenemos el próximo congreso en marzo 2021 de nuestra Sociedad en Madrid. Se pospuso en 2020 para intentar organizarle en modo presencial pero finalmente va a ser imposible porque la pandemia continúa y se realizará en "streaming" en las fechas anunciadas. Además, en Septiembre de 2021 nos volveremos a juntar todas las sociedades europeas en el congreso EFIS a celebrar el próximo año. Como sabéis este congreso se celebra cada tres años y, por el momento, se mantiene en su formato presencial. Nuestra sociedad estará representada con ponentes de primer nivel en sesiones generales, mesas redondas y moderación de mesas.

Quisiera finalizar agradeciendo la labor realizada por la anterior Junta Directiva y, en especial, a África González su labor durante los cuatro años anteriores. Los que ahora empezamos nos ofrecemos para colaborar con vosotros en la defensa y fortalecimiento de la Inmunología en España. Prometemos ilusión y trabajo.





¿Será la vacuna el final de la pandemia COVID-19?



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular,
Universitat Politècnica de València

La pandemia

Tras 10 meses con nosotros, las cifras globales de la pandemia COVID-19 asustan. En sus seis primeros meses se detectaron 10 millones de casos, pero en los últimos tres meses se han infectado 30 millones de sujetos. Y ya han muerto más de un millón de personas. Actualmente cada 3 días hay un nuevo millón de infectados. Afortunadamente si bien el número de infectados se ha triplicado en la mitad de tiempo de pandemia, el de muertos "sólo" se ha duplicado. Ante tal magnitud de COVID-19, a escala global y como nunca ante se había visto, los gobiernos y la industria farmacéutica se apresuran a encontrar una manera de frenar esta terrible enfermedad infecciosa que ha puesto en jaque el mundo en que vivimos.

El desarrollo de una vacuna segura y protectora contra el coronavirus SARS-CoV-2 comenzó en muchos laboratorios a la vez y tan pronto como se pudo, gracias a la secuenciación del genoma del virus. En estos momentos se están trabajando en más de 150 vacunas contra el coronavirus en todo el mundo con la esperanza de llevar al menos una al mercado en un tiempo récord para aliviar la crisis mundial. La Organización Mundial de la Salud supervisa a las 42 que están más evolucionadas y también está coordinando los esfuerzos globales para desarrollar una vacuna, con miras a administrar dos mil millones de dosis para fines de 2021. Las empresas biotecnológicas con más experiencia en el ámbito, en pocas semanas ya habían puesto a prueba sus hipótesis y a principios de abril ya habían fabricado cientos de dosis, listas para su uso en ensayos clínicos. En menos de tres meses ya teníamos resultados de las fases I y II de estos ensayos en miles de voluntarios sanos, demostrando en muchos casos que las vacunas eran seguras para su uso. Estos ensayos en fases tempranas también demostraron que la vacunación provocaba justamente el tipo de respuesta inmune al COVID-19 que esperábamos lograr, producción de anticuerpos y células citotóxicas contra el virus.

De todos los intentos de generar vacunas sólo 8 modelos experimentales con administración intramuscular ya han entrado en fase III de evaluación, con el objetivo de reclutar entre 10.000 y 60.000 sujetos en cada uno de ellos. Aunque en los ensayos en fase III un par de vacunas han tenido que pararse momentáneamente por algún efecto adverso. La del Jenner Institute en Oxford se detuvo por un problema neurológico, pero continuando su camino poco después (excepto en USA). La de Johnson & Johnson a fecha de hoy aún sigue parada por un efecto adverso en un voluntario. Con el desarrollo de estas vacunas tenemos otro detalle importante y nunca visto hasta la fecha, la necesidad es tan imperiosa que algunos laboratorios de forma altruista han descartado obtener beneficios comerciales de la vacuna y con su venta solo pretenden cubrir los costes de desarrollo y fabricación.



*Imagen de [cromaconcepto](#) visual en Pixabay.

Las vacunas

Si todo sale según lo planeado y cada vacuna cumple con todos los estándares regulatorios necesarios, se fabricarán a una escala nunca vista antes y también deberán estar disponibles para su uso en países con ingresos bajos. Algunas de estas compañías, como AstraZeneca, ya se han comprometido a producir dos mil millones de dosis, cada una con un costo de alrededor de 4 €. Los candidatos a inmunizar contra COVID-19, como todas las vacunas, tienen como objetivo fundamental instruir al sistema inmunológico para que monte una defensa, lo más similar posible a la que se conseguiría a través de una infección natural y con menos consecuencias para la salud. Para hacerlo, algunas vacunas usan todo el coronavirus, pero en un estado muerto o debilitado. Otras usan solo una parte del virus, ya sea una proteína o un fragmento. Algunas transfieren las proteínas del coronavirus a un virus diferente, como un adenovirus de chimpancé, que es poco probable que cause una enfermedad en humanos. Finalmente, algunas vacunas en desarrollo se basan en el despliegue de partes del material genético del coronavirus, por lo que nuestras células pueden producir temporalmente las proteínas del coronavirus necesarias para estimular nuestro sistema inmunológico. El gen o proteína elegida en todos los diseños actuales es la glicoproteína de superficie spike.

Normalmente y debido al proceso de desarrollo, regulación, producción y distribución, puede llevar de 10 a 15 años lanzar una vacuna al mercado; sin duda un proceso largo en sí mismo, pero seguro y eficaz. Con la COVID-19 se están rompiendo todas estas limitaciones espaciotemporales y pretendemos tener una vacuna de uso en un año o menos. Pese a esta reducción tan drástica inaudita, las empresas farmacéuticas insisten en que se están llevando a cabo todos los procedimientos reglamentarios que garantizarán su seguridad y eficacia. Todo el proceso comprimido, hasta el punto de que las Agencias están permitiendo que finalicen los ensayos antes de tiempo si sus resultados provisionales son abrumadoramente positivos o negativos. Por otro lado, tenemos las presiones políticas que están empujando al límite todo este proceso para poder tener rédito electoral. Aunque es demasiado pronto para decir qué candidatos tendrán éxito en última instancia, los países se hayan ante la tesitura de apostar por alguna de ellas y adelantar pedidos de decenas de millones de dosis. El desarrollo ha sido tan vertiginoso porque algunas compañías biotecnológicas como la de Oxford tenían ya experiencia

Empresa	código	país	formulación	Fases I y II, resultados			Fase III			notas	referencias
				nº dosis	anticuerpos	células T	inicio	participantes	lugar		
CanSino Biologics	Ad5-nCoV	China	adenovector	1	si		15/08/2020		Rusia	1	9
Gamaleya	Sputnik V	Rusia	adenovector	2	si	si	12/08/2020		Rusia	2	
Johnson & Johnson	JNJ-78436735	USA	adenovector	1	si		23/09/2020	60 000	varios países	3	10
Moderna Therapeutics	mRNA-1273	USA & NIH	mRNA	2	si	si	27/07/2020	30 000	USA	4	11
Novavax	NVX-CoV2373	USA	recombinante	2	si	si	24/09/2020	10 000	UK		12
Pfizer & BioNTech	BNT162b2	USA & Germany	mRNA	2	si	si	27/07/2020	44 000	varios países	5	13
Sinopharm		China	inactivada	2	si		01/07/2020	15 000	Emiratos Árabes Unidos	6	14
Sinovac	CoronaVac	China	inactivada	1	si		03/07/2020	9 000	Brasil		15
University of Oxford & AstraZeneca	ChAdOx1 nCoV-19	UK	adenovector	2	si	si	23/09/2020	50 000	Brasil, UK, USA y Sudáfrica	8	16

en generar vacunas contra otros coronavirus, en concreto MERS, y eso les daba cierta ventaja. En el caso de Oxford en pocas semanas ya habían generado el vector y en febrero ya habían producido suficientes como para evaluar su papel in vitro y en animales de experimentación. Aparentemente el desafío no está en generar el inmunógeno, el limitante será su seguridad, eficacia y su escalabilidad a la hora de fabricarlos a gran escala.

Pero el desarrollo de las vacunas se enfrenta a un nuevo reto, la variabilidad adaptativa del virus. La mutación D614G y que afecta a la proteína spike es una de las predominantes en estos momentos en los coronavirus que nos acechan y nos tenemos que preguntar si esta mutación ha aumentado la tasa de infectividad y si esta va a modificar la eficacia de las vacunas en desarrollo. En estudios in vitro en cultivos de epitelio nasal humano, la variante G se replica con mucha mayor eficacia y rapidez, en un orden de 10 veces, que la variable ancestral D. En estudios donde se hace competir ambas variantes del virus, tras cuatro pases ya no se observan variantes D y los cultivos están totalmente dominados por la cepa contemporánea. También se ha analizado su comportamiento en hámsteres que portan el receptor ACE2 humano y se ha visto como se aumentaba su infectividad mediante aerosoles frente a la variante D, lo que justifica aún más su alta tasa de sustitución de una variante por otra. Pero hay un dato esperanzador, aunque está en la parte externa de spike, no corresponde a un aminoácido fundamental en su interacción con el receptor y los anticuerpos generados a partir de una infección natural con virus que contienen D614 neutralizan de forma cruzada a la variante G614, lo que sugiere que el locus no es crítico para la inmunidad mediada por anticuerpos.



¿Protección ante la enfermedad o protección ante la transmisión?

Si bien se están desarrollando vacunas contra COVID -19 a una velocidad sin precedentes, ninguna de ellas se ha desarrollado y probado para ver si realmente pueden detener o contener la transmisión del virus. Los ensayos están diseñados para evitar que quienes están vacunados desarrollen la enfermedad COVID-19, pero no para que no se infecten. Por consiguiente, si bien las personas vacunadas pueden estar protegidas, también podrían propagar el virus. Mitigar la sintomatología no es prevenir la diseminación de la infección. Y este detalle es fundamental si estamos como desesperados buscando esa inmunidad de grupo que pueda detener la alta tasa de infectividad que SARS-CoV-2 ha manifestado. Por lo tanto, podemos encontrarnos en la paradoja que las personas no sufran la enfermedad, pero sean magníficos entes infecciosos de la misma. Lo que se está evaluando en estos ensayos a las vacunas es realmente el poder protector ante la sintomatología de la enfermedad pues a los voluntarios que participan en los ensayos clínicos sólo se les pide que reporten si manifiestan síntomas, y es en ese momento cuando se les analiza la presencia del virus en sus tejidos. Pero si los individuos son asintomáticos pasarán inadvertidos para los científicos que supervisan los ensayos. Para no perder esta población de asintomáticos y potencialmente contagiadores se deberían hacer test masivos a todos los sujetos participantes en estudio con una periodicidad semanal. En ensayos con más de 60.000 participantes ello parece inabordable, a pesar de que sería lo recomendable.

De hecho, tenemos evidencias experimentales en primates no humanos que las vacunas pueden prevenir los síntomas y no frenar la diseminación de la infección. Lo que se ha observado es que, en monos vacunados y sometidos a infección, los pulmones están muy limpios de virus y los monos libres de síntomas, mientras que en la cavidad nasofaríngea persisten los virus con carácter infectivo. No pensemos que ante esta contrariedad las vacunas son ineficaces, pues cumplen un papel muy satisfactorio evitando la enfermedad en infectados, pero no reduciendo al nivel que esperamos la infectividad de los sujetos y la capacidad de la tan esperada inmunidad de grupo para proteger de forma masiva a la población mundial. Y ahí juega un papel crucial el ya famoso índice R (el número básico de reproducción), y que tenemos que tener en cuenta que aún esta por determinar con precisión pues hay gran variabilidad entre regiones. Recordemos que el número R es una forma de cuantificar

la capacidad de propagación de cualquier enfermedad, incluida la del SARS-CoV-2. En definitiva, R es la cantidad de personas a las que una persona infectada transmitirá un virus. El sarampión tiene uno de los números más altos con un número R de 15 en poblaciones sin inmunidad; eso significa que, en promedio, una persona transmitirá el sarampión a otras 15. El coronavirus tiene un número R entre tres y cuatro si no tomamos medidas para detener su propagación. En los países europeos llegó a ser de cuatro y actualmente ronda el valor de 1. Como tenemos que pensar de forma global y tener en cuenta la gran dispersión de infecciones, posiblemente alrededor del 25-50% de la población tendría que ser inmune al virus para lograr la supresión de la transmisión comunitaria o la inmunidad de grupo.

Todo ello nos tiene que hacer replantearnos qué es lo que vamos a poder conseguir y que las autoridades sanitarias lo tengan presente e introduzcan esas variables en su pronóstico sobre el curso de la pandemia. A la vista de ello el retorno a la normalidad una vez estén disponibles las vacunas puede que sea más costoso y difícil de lo que hubiéramos esperado.

Además, y redundando en la eficacia de las medidas vacunales tenemos ejemplo día a día de que estas están en un rango y no son absolutas. Por ejemplo, la viruela y la polio han podido ser erradicadas del planeta mientras que la vacuna de la gripe tiene una eficacia muy limitada como inmunidad de grupo y año a año. En el caso del coronavirus estas diferencias aún podrán ser más marcadas si tenemos en cuenta que hay varias estrategias para generar el inmunógeno (atenuados, subunidades, RNA y vectores virales), todas compitiendo apresuradamente y si demuestran esa eficacia en las fases III estarán de

forma sincrónica todas en el mercado. Eso si con el fin de asegurarse un stock para sus ciudadanos los países han confiado empíricamente en el desarrollo de ciertas compañías y ya han hecho sus pedidos.

Nos enfrentamos a un virus respiratorio y sabemos sobradamente que la administración intranasal de la vacuna simula mucho mejor lo que sucede realmente en la infección. Esta ruta produce mucha más inmunidad en la mucosa de las vías aéreas superiores que la inyección intramuscular del inmunógeno. Ninguna de las vacunas que van más avanzadas en su desarrollo han elegido esta vía, todas son intramusculares. Esta vía va a generar muchos anticuerpos en la sangre y en tejidos muy vascularizados como el pulmón, pero mucho menos en otros tejidos como es el caso de la ya citada mucosa oronasofaríngea.



Y tenemos también claros ejemplos de como se comportan dos tipos de vacunas ante un mismo microorganismo según se administren de una forma u otra. Me estoy refiriendo a la vacuna de la poliomielitis. La primera que se desarrolló era la vacuna de Salk y consistía en virus "vivos" atenuados que se administraban de forma oral. Sabin desarrolló posteriormente la vacuna de virus "muertos" inactivados que se administraba por inyección intramuscular. La vacuna de Sabin protegía muy bien ante los nocivos efectos de la enfermedad, pero en absoluto detenía la infección de los sujetos vacunados y esos podían seguir diseminando los virus por vía intestinal. Por contra la vacuna de Salk generaba una inmunidad potente en el aparato digestivo neutralizando mucho más efectivamente la posible infectividad de los virus y por consiguiente evitando la enfermedad de los sujetos.

Cuanto durará la inmunidad

Ante esta cuestión nos tenemos que plantear dos posibles escenarios. Uno de ellos es la duración de los anticuerpos neutralizantes y los linfocitos T de memoria contra el coronavirus. La otra es la posible variabilidad antigénica de SARS-CoV-2 con el tiempo y que haga que esta inmunidad sea insuficiente, como sucede año tras año para la gripe. Para la primera cuestión no tenemos ninguna pista o evidencia que nos haga presuponer algo. Ni siquiera lo que sucede in vivo en los infectados. La humanidad llevamos menos de un año enfrentándonos a esta pandemia y hemos cuantificado robustas tasas de anticuerpos en los que han pasado la infección, pero no sabemos aún cuanto puede durar la inmunidad en los individuos que se han recuperado de la enfermedad. Y tengamos presente que este es el escenario más apropiado para generar una potente y protectora inmunidad. Algo que queremos

emular con los diseños de nuestras vacunas pero que somos conscientes que jamás se conseguirán tasas de inmunidad como el contacto natural con el microorganismo.

Además, estudiando este aspecto tenemos un sesgo experimental muy importante pues tendemos, por ser más fácil y asequible, a analizar los anticuerpos contra coronavirus, si es posible neutralizantes. Pero analizamos menos, y con mucha más dificultad, la presencia de linfocitos T que van a participar en la memoria inmunológica tanto de tipo helper como citotóxico. Tenemos que ser conscientes que una bajada en el título de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-Cov-2 no tiene porqué significar una falta de protección.

Y del papel que juegan las células en el control de las enfermedades virales tenemos amplia experiencia y evidencia. Sabemos que sujetos con inmunodeficiencias de anticuerpos responden muy bien ante vacunaciones virales y adquieren inmunidad efectiva. Con la excepción de coxackie y poliovirus, para el resto de virus, sólo las células T son capaces de controlar las infecciones. Además, las evidencias que arrojaron las pasadas epidemias de coronavirus como SARS y MERS mostraron que los anticuerpos neutralizantes en sujetos que habían pasado la infección se podían observar tras dos o tres años, pero lo más esperanzador es que a día de hoy aún se pueden identificar en ellos células T de memoria. Eso sí, tengamos presente que es inmunidad ganada ante la infección activa y no generada artificialmente mediante vacunas, un detalle importante.

Pero ante la segunda incógnita de la variabilidad del coronavirus, el conocimiento que tenemos del tropismo y la biología del virus sí que nos puede permitir aventurarnos a elucubrar y lanzar hipótesis. Los coronavirus no han mostrado deriva genética como sí que lo han hecho los virus de la influenza, lo que es muy importante para mantener la eficacia. Y, por otro lado, sabemos que el tropismo y la capacidad de interacción de la proteína spike con el receptor ACE2 humano es tan fundamental que deja poca cabida a variación o mutación que no lleven aparejados virus que sean mucho menos infectivos y patogénicos.

No tenemos constancia de que los coronavirus sufran recombinación (reassortment) como lo hacen los virus de genomas segmentados como influenza virus, reovirus, bunyavirus.

Pero nos queda un tercer reto a la hora de analizar la inmunidad ganada por los infectados o los vacunados. Hasta el momento la prevalencia y la duración de las respuestas de anticuerpos neutralizantes después de la infección se están realizando mediante la neutralización de pseudotipos o ensayos de ELISA no funcionales. Será vital que en un futuro se puedan definir mediante ensayos de neutralización de referencia que utilizan virus vivos en lugar de estos ensayos de aproximación más asequibles y menos precisos.

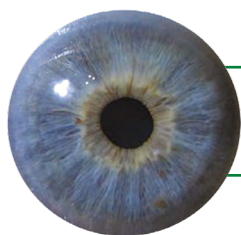
Y voy a terminar este ensayo haciendo una consideración final sobre las vacunas y que no es menos importante que las expuestas hasta ahora. Me estoy refiriendo a la estrategia de asignación de la vacuna COVID-19. Después de que se apruebe alguna vacuna y esté disponible, las autoridades sanitarias deberán decidir qué poblaciones han de recibirla primero y a qué costo. Parece ser que se asignarían preferentemente las vacunas a personas con alto riesgo de morbilidad y mortalidad graves. Otros dos criterios adicionales para la asignación equitativa de vacunas serán los riesgos de contraer la infección y de generar un impacto social negativo. Por ello, los trabajadores de primera línea de atención médica y otros trabajos esenciales, como los maestros de escuela, pertenecen a estos grupos. En el primer grupo, los sujetos de edad avanzada están en esos colectivos y sabemos que, aunque en ellos hay que prevenir enfermedades infecciosas para no agravar su deterioro fisiológico con la edad, las vacunas son menos efectivas en poblaciones de mayor edad que en poblaciones más jóvenes, en parte debido a la senescencia inmunológica. Y esto lo vemos temporada a temporada con la vacunación anual de la gripe. Por consiguiente, es probable que los datos de eficacia puedan quedar en parte eclipsados por el "primer grupo experimental" al que se va a enfrentar en sus comienzos la vacuna.

En definitiva, a pesar de estas consideraciones, las vacunas COVID-19 son necesarias, incluso si tienen un impacto mínimo en la transmisión y a pesar de los desafíos de la asignación de vacunas. Lo que es probable que logren estas vacunas podría no ser el final de la COVID-19 pero sí que darán un paso de gigante en la erradicación de esta pandemia.

- 1 Aún estando técnicamente en la fase dos de su ensayo, el 25 de junio CanSino se convirtió en la primera empresa en recibir una aprobación limitada para usar su vacuna en personas. El gobierno chino ha aprobado la vacuna solo para uso militar, por un período de un año.
- 2 A pesar de la falta de evidencia publicada, Rusia aprobó la vacuna Sputnik V para un uso generalizado y la reclamó como la primera vacuna COVID-19 registrada en el mercado. La Organización Mundial de la Salud, sin embargo, enumera la vacuna Sputnik V como en la fase uno de los ensayos clínicos.
- 3 El ensayo ENSEMBLE incluirá una "representación significativa" de las poblaciones de mayor edad y aquellas con afecciones subyacentes que las hacen más susceptibles a COVID-19. El 12 de octubre, Johnson & Johnson anunció que había detenido estos ensayos para una revisión de seguridad independiente debido a una enfermedad inexplicable en un participante.
- 4 Esta tecnología nunca ha sido autorizada para ninguna enfermedad. Si tiene éxito, sería la primera vacuna de ARNm aprobada para uso humano. Moderna dice que está en camino de administrar al menos 500 millones de dosis por año a partir de 2021 (fabricante suizo Lonza).
- 5 Pfizer ha firmado un contrato de casi 2 mil millones de \$ con el gobierno de USA para proporcionar 100 millones de dosis para diciembre de 2020. Espera suministrar 1.300 millones de dosis para fines de 2021.
- 6 Esperan llegar al público a finales de 2020. Cientos de miles de civiles chinos ya han sido vacunados con la aprobación de uso de emergencia del gobierno. La compañía seleccionó a los Emiratos porque tiene una población diversa compuesta por aproximadamente 200 nacionalidades, lo que lo convierte en un campo de pruebas ideal.
- 7 Se ha comprometido a producir mil millones de dosis de vacunas que acordaron vender al costo. El 8 de septiembre, AstraZeneca detuvo los ensayos para una revisión de seguridad debido a una reacción adversa en un participante en el Reino Unido. Los ensayos se reanudaron en el Reino Unido, Brasil, Sudáfrica e India, pero permanecieron en espera en USA.
- 8 Zhu, F. C. *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* **396**, 479–488 (2020).
- 9 Mercado, N. B. *et al.* Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 1–6 (2020) doi:10.1038/s41586-020-2607-z.
- 10 Corbett, K. S. *et al.* Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/nejmoa2024671.
- 11 Keech, C. *et al.* Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/nejmoa2026920.
- 12 Walsh, E. E. *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa2027906 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2027906.
- 13 Xia, S. *et al.* Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **324**, 951–960 (2020).
- 14 Gao, Q. *et al.* Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (80-.)*. **369**, 77–81 (2020).
- 15 Folegatti, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **396**, 467–478 (2020).
- 16 Peiris, M. & Leung, G. M. What can we expect from first-generation COVID-19 vaccines? *Lancet* (2020) doi:10.1016/s0140-6736(20)31976-0.
- 17 van Doremalen, N. *et al.* ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 1–5 (2020) doi:10.1038/s41586-020-2608-y.

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





Visión del autor

Immunity 52:856-871.e8 (2020)

CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity

Teijeira Á, Garasa S, Gato M, Alfaro C, Migueliz I, Cirella A, de Andrea C, Ochoa MC, Otano I, Etxeberria I, Andueza MP, Nieto CP, Resano L, Azpilikueta A, Allegretti M, de Pizzol M, Ponz-Sarvisé M, Rouzaut A, Sanmamed MF, Schalper K, Carleton M, Mellado M, Rodríguez-Ruiz ME, Berraondo P, Pérez-Gracia JL, Melero I.

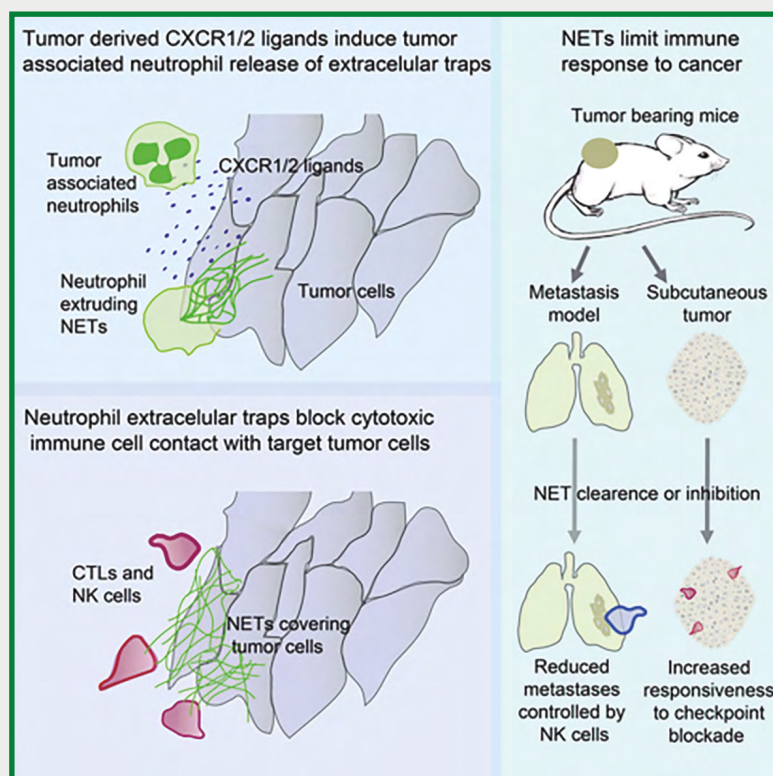
Programa de Inmunología e Inmunoterapia, CIMA, Universidad de Navarra.

doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.001

Los neutrófilos tienen la capacidad de activar una muerte celular particular denominada NETosis que cursa con la liberación de su DNA del núcleo al medio extracelular. Estudios recientes han demostrado que ciertos tipos de cáncer y modelos tumorales son capaces de estimular en neutrófilos circulantes la extrusión de estas redes extracelulares de DNA denominadas trampas extracelulares de neutrófilos (NETs por sus siglas en inglés).

Mediante el uso de co-cultivos con neutrófilos y esferoides de células tumorales, sobrenadantes de cultivos primarios de células tumorales y inmunofluorescencia en modelos tumorales de ratón nuestro trabajo identifica a la quimioquina IL-8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 como los principales inductores de NETosis en nuestros modelos de tumor.

Mediante microscopía intravital en tumores sólidos y metástasis hepáticas demostramos que las NETs pueden encontrarse rodeando a células tumorales en el nicho primario y en el metastásico. En estudios in vitro pudimos demostrar que las NETs rodeando a las células tumorales impiden la citotoxicidad mediada por linfocitos antitumorales y NKs. Realizando estudios de video microscopía con células tumorales rodeadas o no de NETs en modelos in vitro y mediante microscopía intravital de tumores subcutáneos de ratón y metástasis hepáticas pudimos comprobar que la presencia de NETs impedía el con-



tacto de células citotóxicas con las células tumorales. En consecuencia, la degradación de NETs mediante DNAsas o la inhibición farmacológica del proceso de citrulinación de la histona 3, necesario para la de-condensación nuclear y la generación de NETs, inhibían la generación de metástasis y el crecimiento tumoral de una forma dependiente de células NK y CD8 respectivamente.

En conclusión, nuestro trabajo demuestra la importancia de la vía de la IL-8 y los receptores CXCR1 y 2 en la inducción de NETosis en cáncer y un potencial papel inmunomodulador de las NETs en cáncer, explicado en parte por la protección de las células tumorales frente a la citotoxicidad mediada por el sistema inmunitario.



Por ALVARO TEJEIRA.

Lab 3.04. Immunology and Immunotherapy division Center for applied Medical Research University of Navarra (CIMA), Pamplona, Spain



Design of an antigenic determinant of cefaclor: Chemical structure-IgE recognition relationship

Ángela Martín-Serrano^{a,b}; Cristobalina Mayorga^{a,b,c}; Esther Barrionuevo^c; Natalia Pérez^c; Antonino Romano^d; Esther Moreno^e; Adriana Ariza^{a,b}; Ezequiel Pérez-Inestrosa^{a,f,g}; María J. Torres^{a,b,c,h}; María I. Montañez^{a,b}

^aThe Andalusian Center for Nanomedicine and Biotechnology-BIONAND; ^bThe Allergy Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA; ^cThe Allergy Unit, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain; ^dCasa di Cura Quisisana, Rome & Fondazione Mediterranea G.B. Morgagni, Catania, Italy; ^eThe Allergy Unit, Salamanca University Hospital-IBSAL, Salamanca, Spain; ^fUniversidad de Málaga-IBIMA, Departamento de Química Orgánica; ^gThe Biomimetic Dendrimers and Photonic Laboratory, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA; ^hDepartamento de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.036

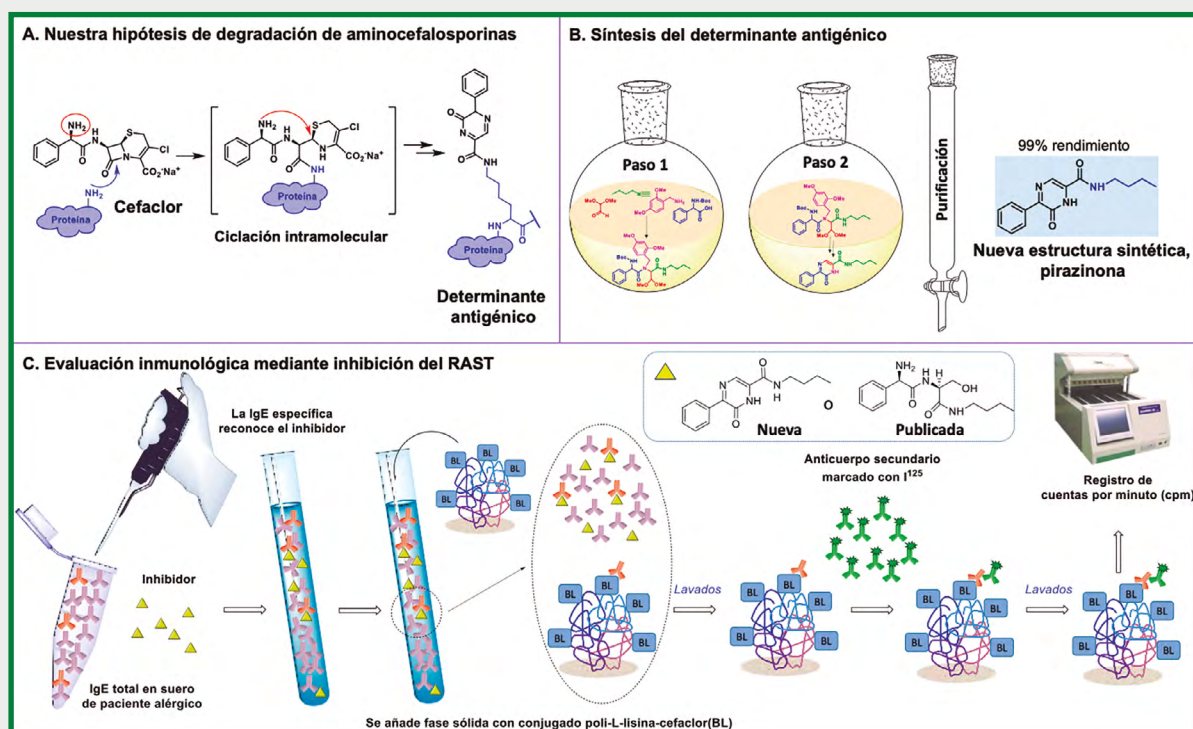
Las cefalosporinas son, tras las penicilinas, los antibióticos más frecuentemente implicados en reacciones adversas a medicamentos mediadas por un mecanismo inmunológico, sin embargo, el diagnóstico preciso de alergia a cefalosporinas es complicado debido a la falta de conocimiento sobre la estructura de su determinante antigénico.

Hasta el momento, los estudios de relación estructura química vs reconocimiento por IgE específica han sido la única aproximación que ha aportado información sobre el determinante antigénico de las cefalosporinas. Con el objetivo de identificar un posible determinante antigénico para cefaclor, diseñamos una ruta sintética para obtener una estructura cíclica, pirazinona, basada en nuestra hipótesis de degradación de aminocefalosporinas tras su conjugación a proteínas, y evaluamos su reconocimiento inmunológico utilizando sueros de pacientes alérgicos a cefaclor.

La síntesis del determinante de cefaclor se realizó eficientemente en dos etapas: (i) reacción multicomponente de Ugi y (ii) desprotección-ciclación, y purificación cromatográfica. Su evaluación inmunológica mediante inmunoensayo de inhibición competitivo de RadioAlergoSorbencia

(inhibición del RAST), utilizando el suero de ocho pacientes alérgicos a cefaclor indicó que el 63% de los pacientes reconocía de forma significativa la pirazinona, mientras que sólo el 12% reconocía un determinante sintético previamente publicado. Combinando los resultados, el porcentaje de pacientes que reconocía cualquiera de las estructuras sintéticas incrementó al 75%.

Esta es la primera vez que se describe la síntesis de esta estructura cíclica, pirazinona, derivada de aminocefalosporinas. Además, se ha demostrado que emula mejor al determinante antigénico de cefaclor que la estructura previamente publicada. Sin embargo, pensamos que pueden generarse también otras estructuras y que la inclusión de diferentes estructuras sería recomendable para diagnosticar el mayor número de pacientes posible, asegurando la detección de diferentes patrones de reconocimiento. Además de estos prometedores resultados *in vitro*, la evaluación de la estructura cíclica en pruebas cutáneas, ayudaría a entender su significancia *in vivo*.



Por MARTÍN SERRANO

Andalusian Center for Nanomedicine and Biotechnology-BIONAND, Málaga, Spain;
Allergy Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA,
Málaga, Spain

Fe de erratas: En la página 14 del número 2 Volumen 40, sección "Investigación - Visión del autor" de la Revista de *Inmunología*, la filiación correcta de Domingo Barber es: Instituto de Medicina Molecular Aplicada Facultad de Medicina Universidad San Pablo CEU. Madrid.

COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DC and inflammatory transitional and nonclassical monocytes

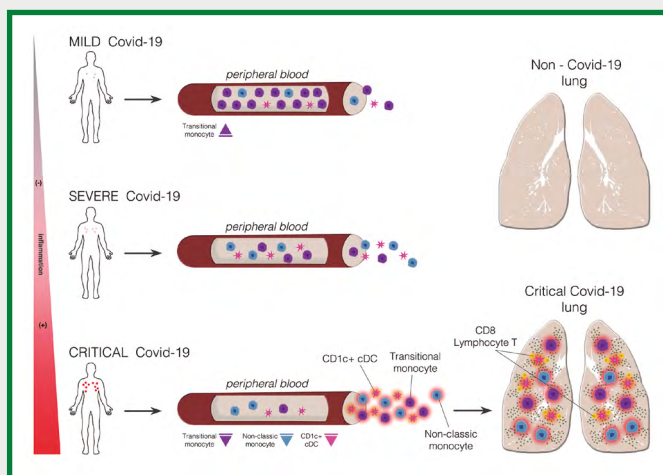
Ildefonso Sánchez-Cerrillo, Pedro Landete, Beatriz Aldave, Santiago Sánchez-Alonso, Ana Sánchez-Azofra, Ana Marcos-Jiménez, Elena Ávalos, Ana Alcaraz-Serna, Ignacio de Los Santos, Tamara Mateu-Albero, Laura Esparcia, Celia López-Sanz, Pedro Martínez-Fleta, Ligia Gabrie, Luciana Del Campo Guerola, Hortensia de la Fuente, María J Calzada, Isidoro González-Álvaro, Arantzazu Alfranca, Francisco Sánchez-Madrid, Cecilia Muñoz-Calleja, Joan B Soriano, Julio Ancochea, Enrique Martín-Gayo

Immunology Unit, Pneumology Department, Infectious Diseases division, CIBER Cardiovascular, Universidad Autónoma de Madrid, Rheumatology Service from Hospital Universitario de la Princesa and Instituto de Investigación Sanitaria Princesa

doi: 10.1172/JCI140335.

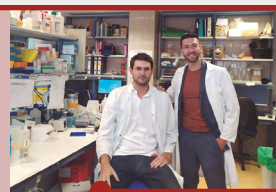
Los individuos infectados SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, pueden mostrar bien síntomas leves o desarrollar el síndrome respiratorio agudo (ARDS) potencialmente letal. Estudios previos sugieren que los pacientes COVID-19 con progresión severa experimentan respuestas inflamatorias exacerbadas y desreguladas, probablemente mediadas por linfocitos T y células mieloides. Sin embargo, la contribución diferencial de subtipos concretos de células dendríticas (DC) y monocitos (Mo) al desarrollo de ARDS, no había sido estudiada en detalle. El estudio de Sanchez-Cerrillo *et al* recientemente publicado en el *Journal of Clinical Investigation* analizó las frecuencias y fenotipo de múltiples subtipos mieloides en la sangre de 64 pacientes de COVID-19 incluyendo individuos con pronóstico leve, severo y crítico en comparación con donantes sanos. Los investigadores también analizaron las subpoblaciones de DC, Mo y linfocitos T CD8+ efectoras presentes en muestras de infiltrados bronquiales de pulmón de pacientes COVID-19 críticos en UCI. El estudio fue liderado por el grupo del Dr. Enrique Martín Gayo del Servicio de Inmunología del Hospital de la Princesa en colaboración con diversos grupos del Servicio de Inmunología (Francisco Sánchez-Madrid, Cecilia Muñoz, Arantza Alfranca), Neumología (Julio Ancochea) y Reumatología (Isidoro González Álvaro) del Hospital. Los resultados indican que Mo inflamatorios transicionales y no clásicos junto con las DC CD1c+ migran preferencialmente de la sangre al pulmón en pacientes críticos de COVID-19. Estas poblaciones mieloides presentaron niveles muy elevados de marcadores de activación como el CD40 que se asocian con células T CD8+ efectoras que difieren

en la expresión de CD38 y CXCR5. Por el contrario, en pacientes COVID-19 con pronóstico leve, los Mo transicionales están específicamente enriquecidos en sangre, lo cual podría representar un nuevo bio-marcador de control del SARS-CoV-2. En conclusión, este estudio aporta nuevos datos que permiten identificar subtipos específicos de células mieloides involucrados en la patogénesis de la enfermedad COVID-19, que podrían ser útiles en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas contra la infección del virus SARS-CoV-2.



Por ENRIQUE MARTÍN-GAYO.

Immunology Unit & Universidad Autónoma de Madrid,
Hospital Universitario de la Princesa and Instituto de Investigación
Sanitaria Princesa, Madrid, Spain



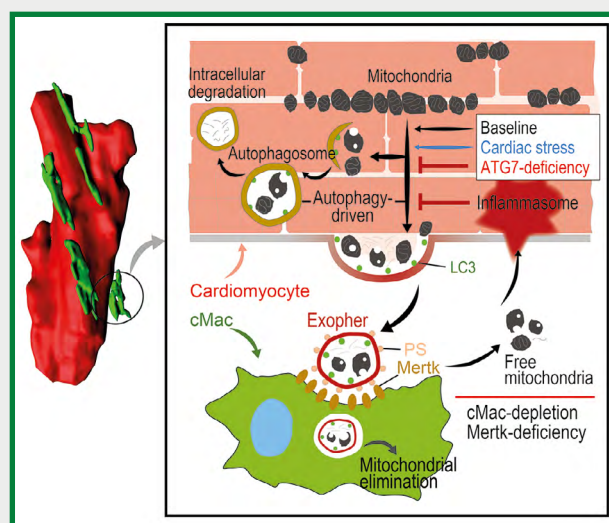
A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart

José A. Nicolás-Ávila, Ana V. Lechuga-Vieco, Lorena Esteban-Martínez, María Sánchez-Díaz, Elena Díaz-García, Demetrio J. Santiago, Andrea Rubio-Ponce, Jackson LiangYao Li, Akhila Balachander, Juan A. Quintana, Raquel Martínez-de-Mena, Beatriz Castejón-Vega, Andrés Pun-García, Paqui G. Través, Elena Bonzón-Kulichenko, Fernando García-Marqués, Lorena Cussó, Noelia A-González, Andrés González-Guerra, Marta Roche-Molina, Sandra Martín-Salamanca, Georgiana Crainiciuc, Gabriela Guzmán, Jagoba Larrazabal, Elías Herrero-Galán, Jorge Alegre-Cebollada, Greg Lemke, Carla V. Rothlin, Luis Jesús Jiménez-Borreguero, Guillermo Reyes, Antonio Castrillo, Manuel Desco, Pura Muñoz-Cánoves, Borja Ibáñez, Miguel Torres, Lai Guan Ng, Silvia G. Priori, Héctor Bueno, Jesús Vázquez, Mario D. Cordero, Juan A. Bernal, José A. Enríquez and Andrés Hidalgo
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Spain
doi: 10.1016/j.cell.2020.08.031

Los cardiomiocitos son células altamente especializadas y con una organización estructural única; la mayor parte de su citoplasma está lleno de mitocondrias y sarcómeros para satisfacer la gran demanda energética y mecánica del corazón. Además de estos requerimientos, los cardiomiocitos cuentan con el hándicap de que su tasa de renovación es extremadamente baja, lo que sugiere la existencia de mecanismos dedicados a dar apoyo a estas células.

En este trabajo, fruto de la colaboración entre dos grupos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) dirigidos por el Dr. Andrés Hidalgo y el Dr. José Antonio Enríquez, hemos encontrado que los macrófagos residentes en el corazón ayudan a los cardiomiocitos a deshacerse de su material de desecho, manteniendo así la capacidad metabólica y contráctil de este órgano. Un análisis detallado utilizando diversas estrategias demostró que los cardiomiocitos liberan componentes dañados fuera de la célula dentro de unas partículas sub-celulares denominadas exoferas. Estas exoferas son capturadas por una red de macrófagos que residen en el tejido cardíaco y que se encargan de eliminarlas antes de que generen problemas inflamatorios en el corazón (véase figura).

La formación de las exoferas es dependiente de la maquinaria autofágica de los cardiomiocitos y puede incrementarse en situaciones de estrés tales como el infarto o la administración de inductores de taquicardia (véase figura, panel derecho). Cuando eliminamos la población de macrófagos o interferimos con su función fagocitaria mediante herramientas genéticas, se produce una acumulación de desechos celulares en el medio extracelular, activación del Inflamasoma NLRP3 y un bloqueo del flujo autofágico en los cardiomiocitos (véase figura, esquina inferior derecha). Todo esto resulta en una acumulación de material dañado en el interior de los cardiomiocitos, que desemboca en una disfunción metabólica del corazón. En resumen, nuestro trabajo identifica una pareja immuno-parenquimal en el corazón que se encarga de mantener la función y estabilidad metabólica de este órgano mediante la eliminación de los componentes dañados en los cardiomiocitos.



POR JOSÉ ÁNGEL NICOLÁS-ÁVILA¹, ANA VICTORIA LECHUGA-VIECO², JOSÉ ANTONIO ENRÍQUEZ² Y ANDRÉS HIDALGO¹.

¹Área de Biología Celular y desarrollo y ²Área de Fisiopatología del Miocardio. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid.



Encefalitis Autoinmune Post-Herpética

GUILLERMO MUÑOZ¹, RAQUEL RUIZ¹¹Servicio de Inmunología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona

Introducción

La encefalitis es una inflamación aguda del parénquima cerebral asociada a síntomas de disfunción cerebral. Su incidencia estimada en países occidentales es de 5-10 casos por cada 100.000 habitantes/año. Aproximadamente el 50% de las encefalitis son infecciosas, y en su mayoría, están asociadas a agentes virales como el herpes simplex tipo I (VHS-I), el virus de la varicela-zóster y los arbovirus.

Un 5-26% de los casos de encefalitis por Herpes Simple (HSE) sufren una recaída durante los dos primeros meses post-infección debida a la reactivación del propio virus. Sin embargo, alrededor de un tercio de pacientes, a pesar de presentar una recaída neurológica, no tienen carga viral detectable y no responden a tratamiento antiviral. En estos casos, se postula que la recaída se debe a la ruptura de la tolerancia inmunológica que concluye en una encefalitis de tipo autoinmune.

Recientemente se han descrito varias cohortes de pacientes con encefalitis autoinmune post-encefalitis infecciosa por VHS¹N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR). La mayoría de estos pacientes son niños que desarrollan encefalopatía y coreoatetosis (movimientos involuntarios anormales) post-HSE². La ausencia de carga viral, la presencia de coreoatetosis y la mejora clínica de estos pacientes con el tratamiento inmunosupresor ha originado la sospecha de que la recaída neurológica podría no estar relacionada con una reactivación del virus, sino con un fenómeno de tipo autoinmune. Este hallazgo también se ha descrito en adultos pero con una clínica predominantemente neuropsiquiátrica. Ante estos hechos, se han llevado a cabo estudios para intentar estimar la incidencia de la encefalitis autoinmune post-herpética, así como para confirmar la hipótesis de que el daño neuronal está asociado a una respuesta inmunomediada.

Etiología

La etiología de las encefalitis autoinmunes, en general, no está del todo definida. Sin embargo, existen dos desencadenantes asociados con su desarrollo: inmunidad anti-tumoral (encefalitis autoinmune paraneoplásica) y encefalitis post-infecciosa (vímica).³ Estos dos procesos patológicos serían los responsables de la liberación de antígenos propios que serán posteriormente presentados a las células B *naive* por las células dendríticas, en cooperación con los linfocitos T CD4+, y originando células plasmáticas productoras de anticuerpos y células B memoria, que migrarán a través de la barrera hemato-encefálica provocando el daño neuronal.⁴

En un reciente artículo publicado por Armangué et al.⁵ se estudió el desarrollo de encefalitis autoinmune post-infecciosa tras una encefalitis por VHS a partir de una cohorte de 51 pacientes evaluados de manera prospectiva. Se observó que 14 pacientes (27%) desarrollan una encefalitis autoinmune post-herpética entre los 7-61 días post-infección. De estos 14 pacientes, 9 de ellos desarrollaron anticuerpos anti receptor del ácido N-metil-D-aspartico o anti-NMDA-R, (8 fueron positivos en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) y uno únicamente en LCR) de los cuales 1 también desarrolló anticuerpos frente al receptor de GABA_A (GABA_AR). Los 5 pacientes restantes presentaron anticuerpos frente a antígenos de superficie neuronal desconocidos, detectados mediante estudios de inmunodetección sobre cultivos de neuronas hipocámpales vivas. Otros 11 pacientes (21,5%) desarrollaron anticuerpos frente antígenos de superficie neuronal pero no presentaron encefalitis autoinmune post-herpética. Este hallazgo sugiere que la presencia de autoanticuerpos está estrechamente asociada con la encefalitis autoinmune pero que su presencia no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

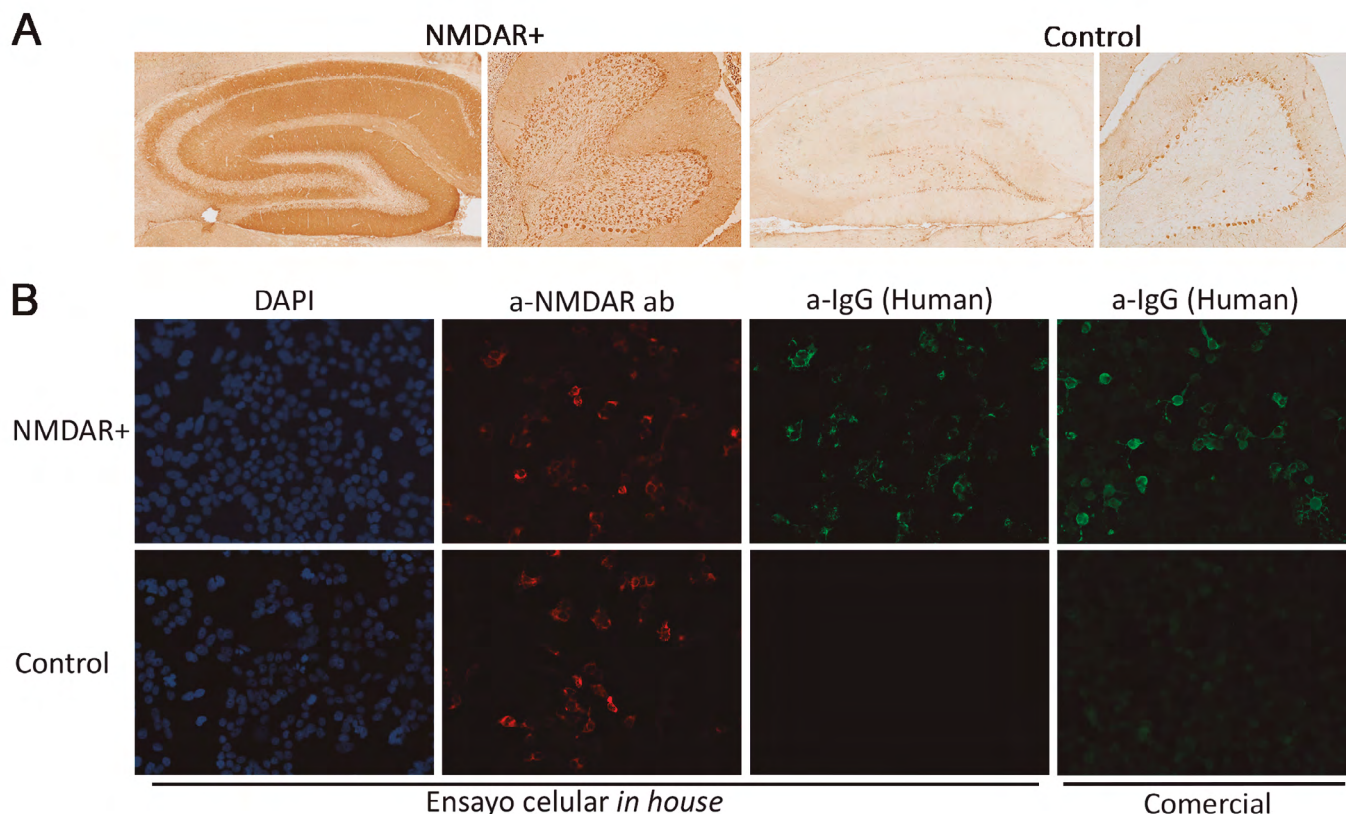


Figura 1. (A) Inmunohistoquímica sobre sección sagital de hipocampo y de cerebelo de rata. Las dos imágenes de la izquierda muestran la reactividad de los anticuerpos a-NMDAR de un paciente sobre el tejido de rata, especialmente en la capa molecular del hipocampo y en la capa granular del cerebelo. Las imágenes de la derecha muestran la tinción correspondiente a un control negativo. (B) Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEK293 transfectadas con NMDAR. LCR de paciente con anticuerpos anti-NMDAR (paneles superiores) frente a control sano (paneles inferiores). (Figura de elaboración propia)

El antígeno diana en la mayoría de los casos (64%)⁵ de Encefalitis Autoinmune post-herpética es el receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA-R). El mecanismo por el cual se generan anticuerpos frente a este antígeno no está del todo definido. Sin embargo, se plantean dos posibilidades (no excluyentes) como posibles desencadenantes del proceso de ruptura de tolerancia inmuno-lógica: la liberación del antígeno como consecuencia del daño neuronal inducido por el virus o mediante un proceso denominado *mimetismo molecular*, que se basa en la posible semejanza entre un antígeno de la partícula vírica y el antígeno (NMDA-R), que llevará al sistema inmune a reconocer a este antígeno propio como extraño.

Cuadro Clínico y Diagnóstico

La encefalitis autoinmune puede afectar a pacientes de cualquier edad y los síntomas suelen desarrollarse de modo subagudo (días o semanas). En el caso de la encefalitis autoinmune post-HSE los síntomas principales se pueden presentar de manera similar a una recaída de

encefalitis (curso bifásico) o de forma contigua a la HSE, lo que puede sugerir una reactivación viral en lugar de una patogénesis inmunomediada, dificultando el diagnóstico. Es importante conocer que las manifestaciones clínicas en adultos son diferentes de las manifestaciones en niños². Los datos actuales sobre la encefalitis autoinmune post-HSE confirman que en niños pequeños la manifestación más característica es la coreoatetosis, lo que nos puede ayudar en el diagnóstico diferencial de encefalitis post-HSE por reactivación viral. Además, en algunos pacientes puede estar acompañada o precedida de crisis refractarias o status epiléptico. Por otro lado, los pacientes adultos/adolescentes presentan con mayor frecuencia trastornos en el comportamiento (agitación, agresividad, pensamientos suicidas) y en menor medida trastornos del movimiento.

El diagnóstico temprano de esta patología es fundamental ya que el tratamiento con inmunomoduladores ha resultado ser altamente efectivo para el manejo de los síntomas de la fase aguda y contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Pruebas complementarias

El análisis de LCR suele presentar pleocitosis moderada (la pleocitosis de encefalitis vírica es más elevada por lo que puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial), ligero aumento de proteínas y glucosa normal. El estudio de bandas oligoclonales suele ser positivo en aproximadamente la mitad de los pacientes y el EEG es patológico en casi todos los pacientes, siendo muy característico el patrón *extreme delta brush* en encefalitis mediadas por anticuerpos anti-NMDA-R. La detección de anticuerpos específicos en suero y/o LCR es el biomarcador principal en el diagnóstico definitivo.⁶

Los autoanticuerpos frente antígenos de superficie neuronal, principalmente anti-NMDA-R son un hallazgo característico de esta patología en niños y adultos por lo que su detección es determinante para confirmar el diagnóstico².

Para la detección de anticuerpos dirigidos frente a antígenos de superficie neuronal han de tenerse en cuenta varios factores como el tipo de muestra empleada, el isotipo analizado (IgG) y la técnica de inmunodetección.

La determinación de anticuerpos en LCR es esencial, ya que hasta en un 15% de los casos de encefalitis con anti-NMDA-R la muestra de suero es negativa mientras que el LCR es positivo para estos anticuerpos⁷. En cuanto a los métodos de detección, es recomendable realizar técnicas de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia indirecta sobre tejido murino a modo de screening y posteriormente confirmar los hallazgos mediante ensayos celulares antígeno-específicos (Figura 1).

Futuras direcciones

A pesar de los importantes avances en el conocimiento de la patogenia de la encefalitis autoinmune post-HSV, quedan numerosas cuestiones por determinar. La posible asociación genética HLA, el papel del linfocito T en el desarrollo de la respuesta humoral, el mecanismo desencadenante de autoinmunidad (mimetismo molecular o liberación de antígenos) y las posibles alteraciones en genes implicados en la respuesta inmunitaria antiviral (ej. TLR-3) son algunas de las cuestiones que se deberán abordar en los próximos años.

REFERENCIAS

- 1 Armangue, T. *et al.* Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann. Neurol.* 75, 317–323 (2014).
- 2 Armangue, T. *et al.* Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* (2015). doi:10.1212/WNL.0000000000002125.
- 3 Dalmau, J. & Graus, F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 378, 840–851 (2018).
- 4 Martinez-Hernandez, E. *et al.* Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 77, 589–593 (2011).
- 5 Armangue, T. *et al.* Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 17, 760–772 (2018).
- 5 Graus, F. *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 15, 391–404 (2016).
- 7 Guasp, M., Módena, Y., Armangue, T., Dalmau, J. & Graus, F. Clinical features of seronegative, but CSF antibody-positive, anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurol. Neuroimmunol. neuroinflammation* (2020). doi:10.1212/NXI.0000000000000659.



¿Es el ADN libre circulante (cfDNA) derivado del donante (dd-cfDNA) un nuevo biomarcador para el rechazo de aloinjertos en trasplante?

Este trabajo está financiado por los proyectos PI15/01370 y PI19/01194.



MANUEL MURO

Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca – Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), 30120 - Murcia.
Coordinador Grupo Español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante GETHIT.

Todos los protocolos de aproximación a los diferentes biomarcadores de función del órgano tras el implante adolecen de ser plenamente diagnósticos y/o plenamente demostrativos de un proceso de rechazo, infección o fibrosis y mala función del injerto como marcador único.

Por otro lado, el gran avance de la medicina de precisión, la adaptación personalizada de los diferentes regímenes de tratamientos y protocolos de inmunosupresión, y las nuevas herramientas de seguimiento y monitorización del paciente, han permitido mejorar el manejo general del trasplante de órganos.

Los efectos adversos y la mala evolución del trasplante pueden retrasarse en su detección y diagnóstico y, por lo tanto, tratados de manera ineficaz porque el diagnóstico puede ser difícil y también porque la biopsia puede no ser concluyente. Aunque avances en inmunosupresores, fármacos, métodos de obtención de órganos y tipificación de antígenos leucocitarios humanos han reducido el número de episodios de rechazo confirmados por biopsia y clínica, permanece el rechazo subclínico de los injertos como un riesgo significativo. El manejo del trasplante de riñón es particularmente desafiante debido a la falta de sensibilidad y especificidad del ensayo de creatinina sérica que, además de la detección tardía de lesiones de trasplante, hace que la dosis de inmunosupresión y el ajuste estén lejos de ser personalizados. Por lo tanto, la detección y predicción rápida y no invasiva de la lesión/rechazo del aloinjerto es prometedora para mejorar el manejo posterior al trasplante de pacientes que han recibido un aloinjerto.

El diagnóstico de rechazo de trasplante generalmente depende de un aumento de parámetros bioquímicos en

suero como, por ejemplo, en el caso de trasplante renal, los niveles de creatinina sérica o su derivado algorítmico tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), que indica alteración del funcionamiento de filtración renal, sin embargo, carecen de precisión suficiente. Dado que hay muchas causas que pueden derivar en el filtrado renal alterado en los receptores, se requiere la biopsia para el diagnóstico definitivo. Sin embargo, las biopsias son procedimientos invasivos y costosos, que limitan su uso en la práctica clínica. Además, los resultados de la biopsia a menudo están plagados de variaciones de lectores expertos y pueden conducir a un diagnóstico tardío de rechazo, después del cual puede haberse producido un daño irreversible en los órganos. Especialmente es reseñable en trasplante cardíaco donde la incidencia de rechazo con “biopsia negativa”, evidenciada por compromiso hemodinámico y sin inflamación demostrable del miocardio llega casi al 20%. Por tanto, hay una necesidad actual aun insatisfecha de conseguir un enfoque rápido, preciso y no invasivo para detectar el rechazo y/o lesión de aloinjerto, lo que puede requerir la integración de las evaluaciones morfológicas estándar “de oro” actuales con las modernas herramientas de diagnóstico molecular. Existen precedentes de estudio de algunos de los mecanismos previamente descritos, de forma aislada. Así, se han obtenido marcadores genéticos en el DNA, en RNA no codificantes circulantes en sangre periférica, en RNA en exosomas de muestra de lavado broncoalveolar, marcadores relacionados con células madre mesequimales, modificaciones en la composición de citoquinas o en la respuesta inmunitaria, etc. A todo esto hay que sumar que el diagnóstico temprano de rechazo se ve dificultado por su presentación como depósitos de C4d negativos, por lo que algunas veces la biopsia no es diagnóstica, teniendo que recurrir a mediciones fisioló-

gicas y estudios radiológicos. En este sentido, aparte de biomarcadores clásicos, se buscan nuevos biomarcadores de evolución del trasplante como el DNA libre circulante (cfDNA), marcador directo de la lesión selectiva del órgano donante, o la detección de exosomas.

Así, se ha descrito la presencia de cfDNA fetal en la sangre periférica de la madre, donde se ha desarrollado ampliamente esta técnica para el genotipado de diversos tipos de enfermedades genéticas y poder realizar un diagnóstico prenatal, como un cribado exitoso para la detección de anomalías cromosómicas fetales. Recientemente se ha publicado el uso de esta misma tecnología en los procesos de trasplantes de órganos, con especial impacto en pacientes con trasplantes de corazón, riñón, hígado y más recientemente pulmón, donde puede llegar a convertirse en un ensayo no invasivo de diagnóstico de rechazo *versus* infección, y de adecuación de la inmunosupresión. Se podría distinguir rechazo de infección, ya que en rechazo habría daño tisular y cfDNA, y en infección no necesariamente. En el caso de la adecuación de la inmunosupresión, si no se detecta cfDNA se consideraría que está estable y se podría bajar la inmunosupresión.

Este cfDNA proviene de células en apoptosis o muerte celular. Parte de este DNA no está completamente degradado y oscila en tamaño entre las 500-21000 pares de bases y se encuentran en varios tipos de fluidos como orina y sangre. Bajo una condición fisiológica normal, los fagocitos infiltrados se encargan de limpiar los escombros apoptóticos y necróticos. Por tanto, en general, los niveles de cfDNA son bajos. Sin embargo, ciertas condiciones como una masa tumoral, el ejercicio o la inflamación extenuantes hacen que la limpieza no se produzca de forma correcta dejando una acumulación de detritos celulares, incluyendo el DNA que se libera a la sangre.

El cfDNA normal puede ser utilizado para hacer un seguimiento de la evolución de un órgano tras su implantación en el paciente. Para ello partimos de la base de que un rechazo provocará una reacción inmunitaria del receptor contra el órgano implantado, que llevará a una alta tasa de muerte en las células del órgano implantado. Como consecuencia de esta muerte celular se libera DNA al torrente sanguíneo, que en este caso, este DNA pertenecerá al donante (dd-cfDNA) y podrá diferenciarse del cfDNA del propio receptor al poder detectar las diferencias genéticas (generalmente SNPs) que existen entre individuos mediante Array, qPCR o NGS de SNPs.

Para hacer el seguimiento, se hace una cuantificación del cfDNA del injerto, permitiendo detectar episodios de rechazo en estadios tempranos, cuando otras técnicas de

diagnóstico no son efectivas. Se trata de un método no invasivo que permite la monitorización a intervalos para detectar rechazos en los primeros pasos y evitar un rechazo posterior total. Este biomarcador podría ser particularmente valioso para minimizar la inmunosupresión. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios en hígado, corazón y riñón para establecer este seguimiento en la clínica.

Por otro lado, del auge de las biopsias líquidas como aproximación a la respuesta del paciente, también han surgido diversas publicaciones donde la presencia, incremento y características de los exosomas en sangre periférica muestran que existe una comunicación del tejido trasplantado con el entorno que le rodea y dan información sobre el estado del trasplante, la respuesta inmunitaria y el inicio de estas respuestas de rechazo que, al igual que el cfDNA, pueden llegar a ser biomarcadores prematuros de este rechazo y por tanto pueden dar información importante para llevar a cabo una adecuada y pronta respuesta por parte de los equipos de trasplante al paciente.

De esta manera, el dd-cfDNA detectado en la sangre de los receptores de trasplante ha sido informado como un marcador no invasivo para diagnosticar la lesión/rechazo del aloinjerto, y es prometedor para producir resultados más rápidos y cuantitativos en comparación con las opciones de diagnóstico actuales. Recientemente, se ha demostrado que la fracción de dd-cfDNA en plasma, típicamente entre 0.3% y 1.2% en receptores renales, puede discriminar el estado de rechazo activo de la función del órgano estable. En un estudio reciente, la amplificación de cientos de SNP en dd-cfDNA para detectar el rechazo activo en aloinjertos de riñón, fue capaz de discriminar rechazo agudo (RA) del no rechazo con un AUC de 0,74, 59% de sensibilidad y 85% de especificidad, en otro estudio posterior se llegó incluso a un AUC más alto (0.87) y mayor sensibilidad (89%) (6). Otro hallazgo importante de este estudio fue que la fracción de dd-cfDNA no difería entre el grupo de RA mediado por anticuerpos (RAMA) y el rechazo celular mediado por células T (RAMCT), con niveles de dd-cfDNA de 2.2% y 2.7%, respectivamente. Estos resultados son novedosos ya que en un estudio previamente realizado por Bloom et al (2017), mostró niveles de dd-cfDNA significativamente más altos para el RAMA (2.9%) que para el RAMCT (<1.2%) lo que sugería una habilidad más reducida para detectar RAMCT. Un hallazgo adicional en un estudio reciente es que la lesión límite o de rechazo temprano tiene una carga menor de dd-cfDNA que una lesión más establecida, lo que hace posible utilizar este ensayo sensible para rastrear la evolución o recuperación de RA.

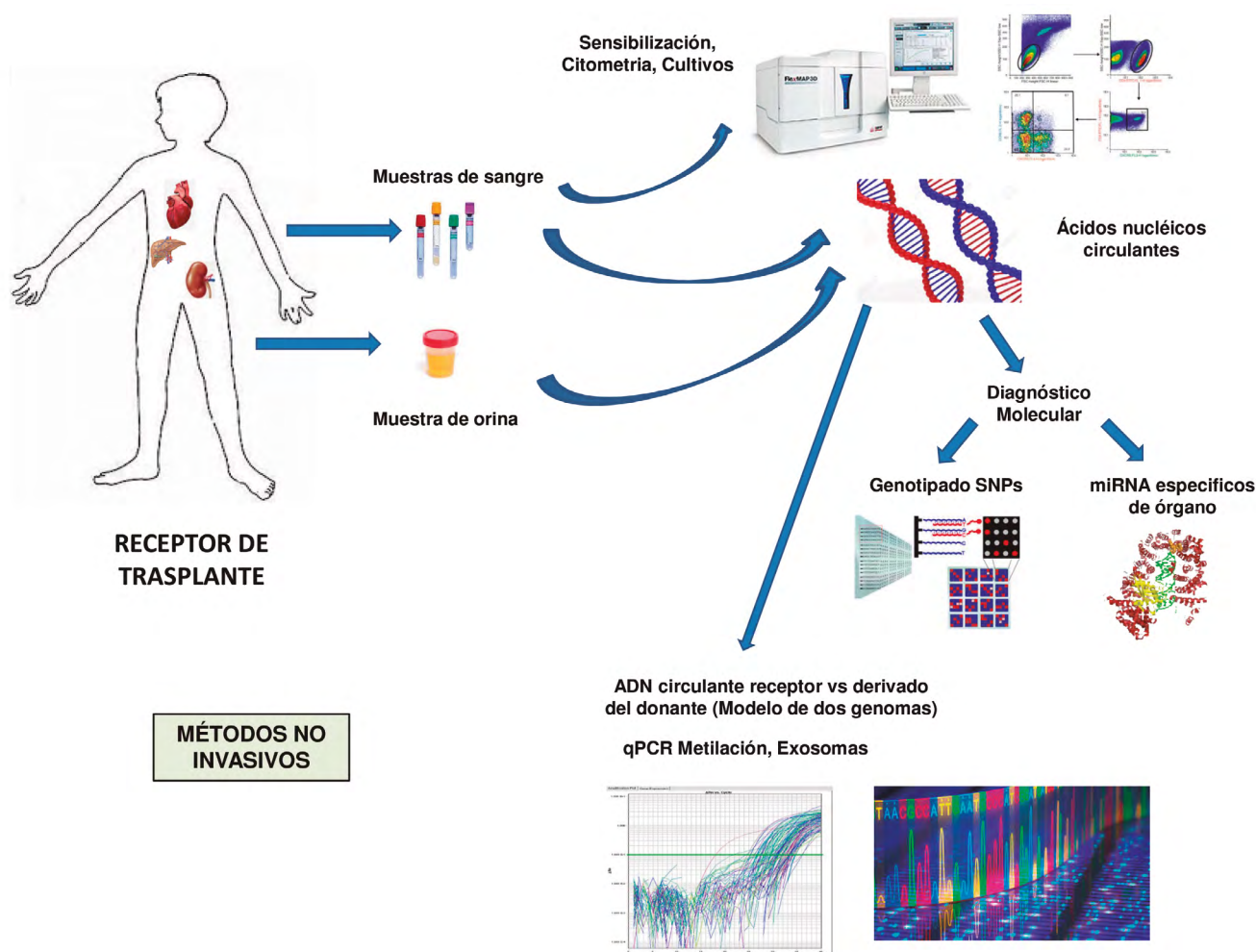


Figura 1. Esquema de estudios de biomarcadores en trasplante en los que el análisis del cfDNA puede ser relevante como rutina clínica. (Figura tomada y modificada del proyecto propio FIS P19/01194)

Sin embargo, una barrera para el uso clínico generalizado de la determinación de dd-cfDNA como herramienta de diagnóstico para monitorizar órganos trasplantados ha sido la limitación en la medición de dd-cfDNA en ciertos casos, como cuando se desconoce el genotipo del donante o cuando el donante es un pariente cercano como en el trasplante de vivo emparentado. Otros métodos novedosos de genotipado parecen solventar este hecho, evitando el ajuste computacional basado en si el donante está relacionado con el receptor y poder evaluar con seguridad los niveles de dd-cfDNA. Otra limitación es la corta vida media de los fragmentos del ADN libre circulante en plasma, que generalmente varían de 4 a 30 minutos por lo que su estabilidad en la extracción es importante. La apoptosis celular en pacientes trasplantados y su vida media plasmática relativamente corta hacen del dd-cfDNA un indicador temporal elegante y confiable de lesión selectiva continua al órgano injertado.

Así, para llevar un mensaje claro a estudiar, la comunicación celular que se produce en el inicio prematuro del rechazo, ya sea celular o humoral, en el trasplante, puede ser detectada en sangre periférica, orina u otros fluidos corporales, dependiente del órgano injertado, por el incremento de cfDNA y exosomas específicos del órgano donado que sumada con otros marcadores como la monitorización de células inmunitarias activadoras o reguladoras, perfiles de citoquinas, información genética de respondedores o no, o metilación de genes implicados en rechazo podría ser informativos para un tratamiento prematuro y personalizado. Un hipotético esquema de la determinación rutinaria de biomarcadores como citometría de flujo en poblaciones celulares, determinación de anticuerpos anti-HLA específicos frente al donante (DSAs), cultivos celulares de acomodación o rechazo del injerto y marcadores genómicos en la evolución postrasplante podría ser, en el futuro, reflejado en un servicio moderno de Inmunología del Trasplante (Figura 1).

Por último, existen otras aproximaciones de análisis de biomarcadores muy novedosos como el AlloMap® test (CareDx, Brisbane, CA). Se basa en la expresión génica de leucocitos basada en el perfil de RNA (GEP) para estratificar con una puntuación el riesgo de RAMCT en receptores, sobre todo cardíacos; también se ha asociado una mayor puntuación de AlloMap con vasculopatía del trasplante. Otros test de biomarcadores serán, myTAI-HEART® o Heartsbreath™ test, por poner ejemplos. Estos desarrollos junto con los expuestos en este artículo pueden aportar en el futuro más información sobre el estado del paciente trasplantado.

En resumen, varios estudios demuestran efectos importantes de la presencia de dd-cfDNA en una peor evolución del trasplante asociado con alteración de la supervivencia, fallo de injerto o desarrollo de fibrosis. Se necesitan estudios de cohortes más grandes y multicéntricos que consigan demostrar el papel de estos novedosos biomarcadores de monitorización postrasplante. El problema de su adaptación como técnicas rutinarias y el diferente papel dependiendo del tipo de trasplante considerado debería facilitar el diagnóstico y manejo de los pacientes con mala evolución. Sin embargo, hay una luz al final del túnel y el verdadero papel del ddDNA en la evolución del injerto parece ser un objetivo alcanzable.

REFERENCIAS

- 1 Galian JA, Mrowiec A, Muro M. Molecular targets on B-cells to prevent and treat antibody-mediated rejection in organ transplantation. Present and Future. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20:859.
- 2 Boix F, Trujillo C, Muro M. Cell-Mediated Immunity (CMI) as the instrument to assess the response against the allograft: Present and Future. *Curr Protein Pept Sci* 2018;19:1092.
- 3 Jacquemont, L et al. Blood biomarkers of kidney transplant rejection, an endless search? *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:687.
- 4 Bloom, R et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *J Am Soc. Nephrol* 2017; 28:2221.
- 5 De Vlaminc I, et al. Noninvasive monitoring of infection and rejection after lung transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:13336.
- 6 North PE, et al. Cell-free DNA donor fraction analysis in pediatric and adult heart transplant patients by multiplexed allele-specific quantitative PCR: Validation of a rapid and highly sensitive clinical test for stratification of rejection probability. *Plos One* 2020; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227385>.



Hiperinmunización: una realidad y un reto. A propósito de un caso



¹MARTA AGUILAR CRIADO; ²ROSA DÍAZ CAMPILLEJO;

²ROCÍO MARTÍNEZ GALLARDO; ¹M. BEGOÑA VÁZQUEZ ARAÚJO

¹Servicio de Inmunología. Hospital Universitario de Badajoz

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Badajoz

Introducción

Presentamos el caso de una mujer de 49 años en diálisis durante 39 años consecutivos, que permaneció en contraindicación para trasplante renal por diversas causas. En 2018 y dada la juventud de la paciente, se decidió la reevaluación del estudio pre-trasplante, y fue incluida en el programa PATHI (Plan Nacional de Acceso al Trasplante renal para pacientes Hiperinmunizados). Es trasplantada con éxito en el año 2019, convirtiéndose en la paciente de la historia del programa que recibe un injerto renal con más tiempo acumulado de diálisis. El interés de la presentación del caso reside en las peculiaridades clínicas de la paciente, el estudio inmunológico realizado y el protocolo individualizado de inmunosupresión adoptado.

Descripción del caso

La paciente fue diagnosticada de Nefronoptosis en la infancia con desarrollo de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) iniciando terapia renal sustitutiva (TRS) a los 10 años de edad. Recibe dos injertos renales a los 15 y 17 años de edad, cursando ambos con rechazo agudo en el post-trasplante inmediato sin llegar a ser funcionantes. En 2008 sufrió un infarto agudo de miocardio, y se constató enfermedad coronaria de tres vasos parcialmente revascularizada, por lo que se cataloga como contraindicación para trasplante por alto riesgo cardiológico.

La IRC mantenida a largo plazo llevó a la paciente al desarrollo de importantes calcificaciones vasculares y agotamiento de accesos vasculares, sufriendo infradiálisis a través de un catéter yugular tunelizado disfuncionante. Todo ello predecía una supervivencia limitada, por lo que tras 10 años de estabilidad clínica cardiológica se decidió realizar nueva valoración integral. Finalmente en 2018 se

califica como APTA para trasplante renal por el equipo multidisciplinar, siendo la última oportunidad de ampliar su esperanza de vida.

Pruebas complementarias y diagnóstico

En primer lugar se realizó evaluación cardiológica mediante TAC cardiaco seguido de un amplio estudio para despistaje de neoplasias digestivas, urológicas, respiratorias y ginecológicas. La valoración quirúrgica fue compleja debido a adherencias tras cirugías previas que dificultaban la disección y por el reducido espacio anatómico y discrepancia antropométrica. Desde el punto de vista urológico necesitó rehabilitación vesical. La dificultad a nivel vascular se debía al escaso espacio disponible y la gran rigidez arterial. De hecho, se rechazó un primer injerto ofertado por dichos motivos quirúrgicos.

Inmunológicamente se consideró a la paciente como de alto riesgo dados los antecedentes de rechazos agudos con pérdida de injerto. La paciente pertenecía al grupo sanguíneo A y tenía un tipaje genético HLA-A*01,*11; B*27,*51; DRB1*01,*11. La última muestra de suero disponible databa de 2011 y presentaba un PRA (Panel reactive antibody) de 62% frente a antígenos HLA de clase I con múltiples especificidades de alta intensidad, las más relevantes frente a HLA-A (MFI cercanas a 20.000 con un cut-off de positividad de 1.500 según nuestro laboratorio) (figura 1A).

En el momento de la reevaluación en 2018 persistían los anticuerpos anti HLA-A con MFI >6000 (figura 1B). Se concluyó que los únicos alelos HLA-A admisibles en un posible donante eran A*03, A*30, A*36 y A*80, además de los propios de la paciente. Se describieron otros anticuerpos frente a otras moléculas HLA de clase I y II de menor intensidad pero que contribuían a menguar las

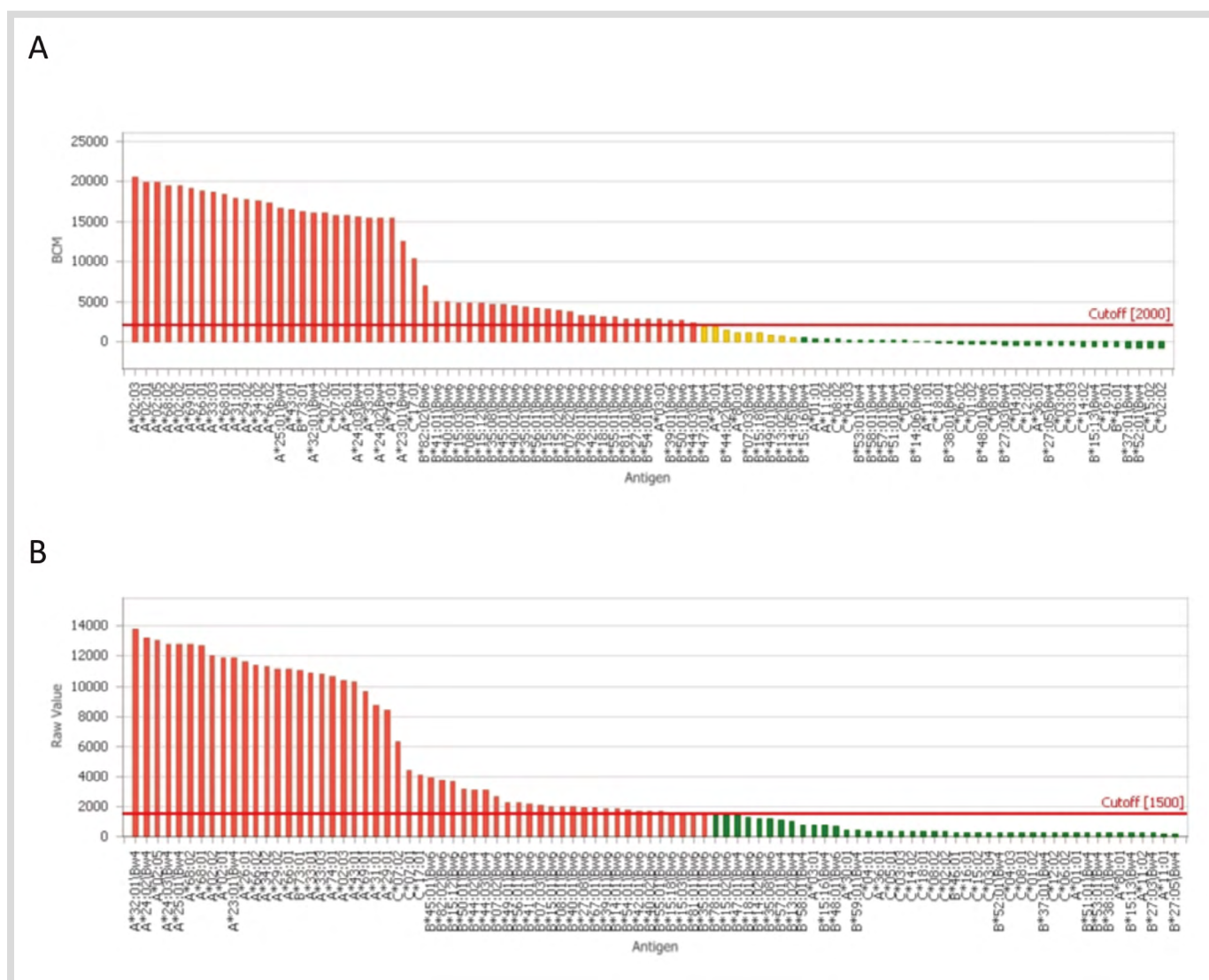


Figura 1. A: Imagen de resultados de técnica Single Antigen de HLA clase I realizada con muestras del último suero de la paciente antes de la reevaluación (2011). **B:** Imagen de resultados de técnica Single Antigen de HLA clase I en el primer suero evaluado previo a inclusión en lista de trasplante (2018). Se observan múltiples especificidades frente a HLA-A de altas intensidades. (Figura de elaboración propia)

posibilidades de encontrar un órgano compatible. De esta manera se establece un PRA total calculado de 99% en febrero de 2018.

Los resultados de los estudios realizados a los sueros posteriores tuvieron un PRA similar cumpliendo así los criterios requeridos para ser incluida en el programa PATHI. Este programa está dedicado a enfermos con insuficiencia renal crónica y escasas posibilidades de acceder a un trasplante debido a la sensibilización previa a antígenos HLA. Son susceptibles de entrar en PATHI aquellos pacientes que lleven más de un año en hemodiálisis y presenten un PRA calculado $\geq 98\%$ (según la fórmula facilitada de Jesús Ontañón) en dos determinaciones separadas por un intervalo de al menos tres meses (1).

En agosto de 2019 las pruebas cruzadas virtuales entre nuestra paciente y una donante de 62 años (HLA-A*01,*30; B*27,*57; DRB1*13) procedente del programa PATHI fueron negativas. Sus antígenos HLA-A se encontraron dentro de los acordados como permitidos además de presentar un HLA-B y HLA-DR en común. Finalmente las pruebas cruzadas pretrasplante por microlinfotoxicidad resultaron negativas, siendo indicado el trasplante desde el punto de vista inmunológico.

Tratamiento

Dado que se trataba de una paciente con alto de riesgo de rechazo humoral, además de infecciones severas y

neoplasias, el equipo de trasplante renal de nuestro hospital desarrolló una pauta de inmunosupresión individualizada, con especial énfasis en el tratamiento frente al rechazo humoral que fue la causa de la pérdida de los dos trasplantes previos.

Las llamadas terapias de desensibilización se emplean en los receptores que presentan Ac-Anti HLA o incompatibilidad ABO frente a un posible donante vivo. Se utilizan siempre que los beneficios de un trasplante renal justifiquen estas terapias, dado que en caso contrario los pacientes tendrían dificultades para encontrar un donante cadáver compatible. Los resultados en la supervivencia del receptor con terapias de desensibilización son superiores a los pacientes que permanecen en lista de espera para trasplante (3).

La pauta de desensibilización y tratamiento inmunosupresor en nuestra paciente consistió en el uso de plasmaféresis pre y post trasplante para eliminar carga de anticuerpos anti-HLA y dos dosis de Rituximab; una primera dosis el día 1 post-trasplante y una segunda en el día 15, para evitar la formación de Ac-antiHLA DSA (2). La inducción siguió el protocolo con timoglobulina y el mantenimiento con triple terapia basada en esteroides, tacrolimus de introducción tardía y micofenolato (Tabla 1). La peculiaridad para el control a medio y largo plazo, es el ajuste de dosis de timoglobulina y micofenolato al límite inferior para evitar sobreinmunosupresión, pero al límite superior de tacrolimus para impedir la formación de DSA.

Resultado

Tras el procedimiento quirúrgico, la paciente no sufrió retraso de la función del injerto con mejoría progresiva de la función renal. Se decidió no administrar la segunda dosis de Rituximab por importante depleción de linfocitos B en sangre periférica, y se monitorizó la presencia de DSA quincenalmente durante los primeros tres meses. Ha requerido ingreso en varias ocasiones durante el primer año post-trasplante, en dos de ellas de causa infecciosa y en una tercera por desarrollo de rechazo agudo celular con respuesta favorable a esteroides. Actualmente, 24 meses después, la función del injerto continua estable.

Conclusiones

En el panorama actual del trasplante renal los retrasplantes y los pacientes hiperinmunizados son una realidad. El programa PATHI permite aumentar las posibilidades de trasplante para aquellos pacientes que por cuestiones inmunológicas tienen dificultad para encontrar un donante compatible dentro de su comunidad. Las pautas de inmunosupresión deben adaptarse a las características de estos pacientes, evitando el rechazo del injerto y minimizando al máximo posible el riesgo de infecciones y neoplasias. Las terapias de desensibilización son una alternativa para ampliar las posibilidades de trasplante en los receptores en lista de espera.

Tabla 1. Pauta de tratamiento inmunosupresor para desensibilización, inducción y mantenimiento del trasplante renal. (Tabla de elaboración propia)

	Protocolo de desensibilización	Tratamiento IS de inducción	Tratamiento IS de mantenimiento
Día 0	1º Plasmaféresis Crost-match negativo	Timoglobulina 1mg/Kg/día iv (7 días) Metilprednisolona 500 mg iv	Micofenolato 250 mg iv/vo cada 12 horas
Día 1	Dosis 1-Rituximab 500mg iv	Metilprednisolona 125 mg	
Día 3	2º Plasmaféresis		Prednisona 20 mg vo
Día 6	3º Plasmaféresis		
Día 8			Tacrolimus (1-1,5 mg/kg) NP de 10-12 ng/ml
Día 15	Dosis 2- Rituximab 500mg iv		

Dosis calculadas para una paciente mujer de peso 40Kg y altura 138 cm.
IS: inmunosupresión. IV: vía intravenoso. VO: vía oral. NP: niveles plasmáticos.

REFERENCIAS

- 1 http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20PATHI_actualizaci%C3%B3n2019.pdf
- 2 Malvezzi P, Jouve T, Noble J et al. (2018). "Desensitization in the setting of HLA-Incompatible Kidney Transplant" *Exp. Clin. Transplant.* **16**(4):367-375.
- 3 Montgomery R.A, Lonze B.E, King K.E et al. (2011). "Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival" *N. Engl. J. Med.* **365**(4):318-326.



La nueva calidad



CARMEN MARTÍN

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

Estoy segura de que casi todos habéis pensado alguna vez eso de que todo cambia muy deprisa, o “que paren el mundo que yo me bajo...” como diría Mafalda. La mayoría hemos pasado de escribir cartas a mandar *whatsapps*, por no hablar de las revistas en papel con sus correspondientes fichas mecanografiadas que ojeábamos para pedir aquellos *papers* que a veces tardaban semanas en llegar. En paralelo con la comunicación personal y las publicaciones científicas, el mundo de la calidad ha cambiado de paradigma en los últimos años. Hemos pasado del control y el aseguramiento de la calidad a conceptos como la experiencia de cliente, la transformación 4.0, la gestión del cambio, de la innovación y la sostenibilidad, y por supuesto a garantizar la protección de datos y el *compliance*. ¿Sabemos en qué consiste todo esto? Y sobre todo, ¿tenemos claro en qué nos puede ayudar como profesionales?

Se habla mucho de la **experiencia de cliente**, que no es más que las percepciones y sensaciones que nos llevamos tras interactuar con cualquier parte de una institución. Este aspecto se ha convertido en un factor clave en los análisis estratégicos y económicos. En el caso de la sanidad, esta experiencia es más importante si cabe de cara a la comunicación que se establece, a la adherencia y sin duda a los resultados de salud, más aún en el caso de la inmunología, donde las patologías son, de manera muy habitual, crónicas o al menos de largo recorrido.

Hemos aprendido a numerar versiones para casi todo, enfatizando la novedad. La **transformación 4.0** o Industria 4.0, la cuarta Revolución Industrial o la introducción de Sistemas ciberfísicos, son términos que se refieren a las nuevas maneras de trabajar en el siglo XXI. La inteligencia artificial, la acumulación creciente de grandes cantidades de datos (*big data*), y la interconexión masiva de sistemas y dispositivos digitales configuran la nueva manera de organizar sistemas de trabajo que no buscan únicamente la eficiencia sino también la adaptabilidad.

Como ejemplo, podemos pensar en los estudios genómicos (*genome wide screening GWS*), en todo el trabajo que hay detrás de la medicina personalizada o de la farmacogenética.

Vivimos una época marcada por **cambios abruptos y acelerados en todos los ámbitos**. Esto determina la necesidad implementar una cultura (y unos requisitos en las diferentes normas) de gestión del cambio constante (1). Hace no tanto, la inercia de todos nuestros procesos era mucho mayor, seguro que recordáis una de las explicaciones que con más frecuencia se daban o recibían “esto se ha hecho siempre así”. El cambio debe hacerse de manera planificada y controlada, hay que asegurar la trazabilidad con el sistema anterior, comprobar que supone una mejoría medible y asegurar que se comunica adecuadamente. Esto es muy importante, pensemos en las dificultades para comprender las cifras casi contradictorias de la evolución del número de infectados por COVID19 a causa de continuos cambios en los criterios.

De manera análoga, para cambios que afectan a la estructura de los procesos, la gestión de la innovación abarca las medidas de promoción y explotación, es decir, mejoras que suponen cambios más profundos. Es importante mantener la perspectiva, enfocando no la novedad en sí, que la mayoría de las veces será una herramienta, sino sobre todo en el beneficio que esperamos conseguir de la innovación. El objetivo será por ejemplo, poner en marcha nuevos y mejores tratamientos o pruebas más precisas, simples y confiables, o quizá nuevas áreas en las que aplicar la inmunología. Aunque pueda parecer obvio hay que recordarlo, no se trata de innovar para ser innovadores, sino para dar un mejor servicio a los pacientes.

La sostenibilidad es una preocupación creciente en todos los sentidos (2). Se trata de resolver las necesidades actuales sin mermar la capacidad de resolver las futuras y respetando los ecosistemas naturales y la calidad del medio ambiente.

Otro de los grandes cambios que han marcado una diferencia en los últimos dos años es la **protección de datos**. De manera similar a lo que ocurrió en su día con la PCR, que nos hizo adquirir conciencia de que cualquier muestra biológica contenía una gran cantidad de información potencialmente analizable, la acumulación de enormes cantidades de datos junto al desarrollo de las tecnologías de análisis y comunicación han hecho necesario el desarrollo de leyes que protejan nuestra privacidad. Los datos deben ser tratados de manera lícita, leal y transparente para el interesado, con una o varias finalidades determinadas, explícitas y legítimas (se prohíbe que los datos recogidos con unos fines determinados, explícitos y legítimos sean tratados posteriormente de otra forma), los datos a tratar deben ser siempre los mínimos imprescindibles, deben ser exactos y, si fuera preciso, actualizados. Los datos deben ser borrados al terminar su finalidad. Además, debemos cumplir con nuestra responsabilidad proactiva, según la cual los responsables aplicarán las medidas técnicas y organizativas apropiadas para garantizar y estar en condiciones de demostrar que el tratamiento de datos personales se lleva a cabo de conformidad con el Reglamento. (3)

La última tendencia en los temas relacionados con la calidad es el **compliance**, un anglicismo que indica algo tan

simple como la obligatoriedad de cumplir la ley. Es un conjunto de procedimientos para identificar y clasificar los riesgos operativos y legales a los que se enfrentan las instituciones, centros o empresas de cualquier tipo y para establecer mecanismos internos de prevención, detección, gestión, control y reacción frente a eventuales ilegalidades. La novedad es que ahora es obligatorio contemplar formalmente la planificación para cumplir las leyes vigentes (y estar al tanto de ellas o de posibles modificaciones) y además de prevenir situaciones de riesgo relacionadas con el incumplimiento de las mismas. Es decir, ya no es suficiente dar por hecho que se cumple la ley, sino que hay que demostrar que se trabaja proactivamente en ello.

En conclusión, el panorama social ha cambiado enormemente en los últimos años, principalmente como consecuencia de las nuevas tecnologías y comunicaciones, esto ha generado nuevas informaciones útiles para nosotros como la percepción de nuestros usuarios o pacientes, ha cambiado la forma en que acumulamos y tratamos la información tradicional, que ahora tenemos en grandes cantidades y nos hemos hecho conscientes de los nuevos riesgos que conlleva todo esto -por acción o por omisión-. Además surgen necesidades de planear nuestros cambios y nuestra innovación y de buscar posibles fisuras en esta nueva complejidad que tantas posibilidades ofrece.

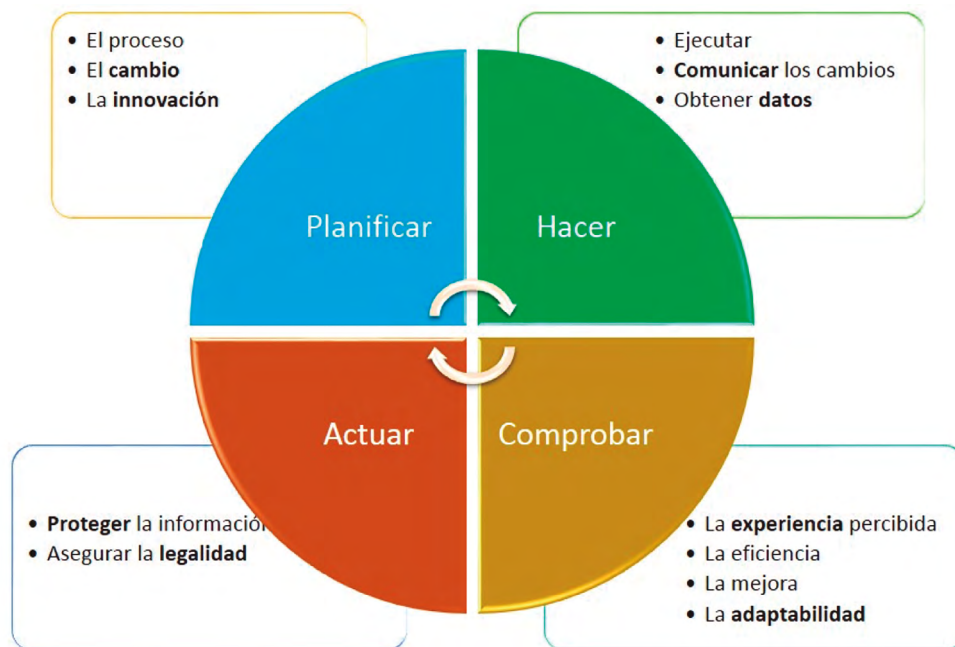


Figura 1. Ciclo de mejora continua 4.0. (Figura de elaboración propia)

REFERENCIAS

- 1 Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos (ISO 9001:2015), 6.3 Planificación del cambio.
- 2 <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/be-the-change/>.
- 3 Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales <https://www.aepd.es/es/derechos-y-deberes/cumple-tus-deberes>.



La etapa postdoctoral: dos ejemplos de viaje por la carrera investigadora de dos científicas jóvenes

VERÓNICA TORRANO MOYA¹, MARÍA MUÑOZ CAFFAREL²

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad del País Vasco.

²Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Donostia-San Sebastián e Ikerbasque, Fundación Vasca para la Ciencia.

Si nos ceñimos a la definición, la investigación postdoctoral es una investigación académica realizada por un investigador o investigadora que ha completado sus estudios de doctorado. El objetivo esencial de la misma es implementar el conocimiento y la experiencia acumuladas durante la etapa predoctoral y adquirir nuevas habilidades. De entre estas últimas cabría destacar la independencia científica, gestión de proyectos y de personal, así como la adquisición de nuevas habilidades técnicas. Todo ello implica un aprendizaje que es clave para el avance en la carrera científica. Pero como todo en la vida, en la práctica, la estancia postdoctoral va más allá, y mucho más allá, si esta se realiza en un país extranjero.

A continuación, dos científicas jóvenes que lideran sus grupos de investigación en España, nos cuentan sus experiencias postdoctorales y cómo estas han sido pilares clave en el desarrollo de su carrera investigadora.

Son, por tanto, dos de muchos ejemplos de trayectoria profesional en la academia. No pretenden dar ninguna receta ni clave de éxito, sino compartir su andadura y reflexionar en voz alta sobre lo que creen que fueron aciertos o decisiones clave en las encrucijadas de la carrera académica.

Partimos de la base de que son, quizás, relatos de éxito, ya que su camino ha acabado en plazas estables de investigadora principal (IP), lo cual es un objetivo muy difícil de alcanzar en la situación actual de nuestro país.

Verónica Torrano, Barcelona 1978. Investigadora Ramón y Cajal y líder del grupo “Control Transcripcional y Comunicación celular en Cáncer”. Dpt. De Bioquímica y Biología Molecular de la UPV/EHU (Leioa).

Mi viaje a través de la carrera investigadora empezó en Santander, donde realicé mis estudios de doctorado en el laboratorio de María Dolores Delgado y Javier León en la Universidad de Cantabria. Tras 5 años de doctorado, en 2006 tuve que tomar la decisión de qué hacer con mi futuro profesional. Me encantaba mi profesión, disfrutaba en el laboratorio, en los *lab meetings*, en los congresos, etc. y tenía claro que quería seguir el rumbo de la carrera investigadora. Pero por aquel entonces lo de irme al extranjero no me convencía. Solicité, sin mucha esperanza la verdad, financiación postdoctoral a una fundación privada inglesa que apoya la investi-

gación de jóvenes científicos de todo el mundo. ¿Y cuál fue mi sorpresa? ¡Que me la concedieron! Aquella fue de las mejores sensaciones profesionales que he tenido en toda mi carrera. Ciertamente había publicado un par de artículos como doctoranda, pero mi CV no era extremadamente competitivo, pero sí el proyecto... escrito íntegramente por mí, con ayuda, por supuesto, de mis jefes. Aquí el primer remo en mi barquita rumbo al futuro. Ese remo me permitió ganar confianza para decidir zarpar en 2008 a Londres donde realicé mi segunda estancia postdoctoral en un laboratorio líder en mi campo de investigación. Pero eso significó alejarme de mi familia y de mis amigos, en una etapa vital en la que las relaciones personales eran profundas y el miedo a lo desconocido era de vértigo, creedme, mareaba mucho. Pero a pesar del miedo, de la incertidumbre, de la presión social/personal de “dejar” tu zona de confort o la falsa sensación de sacrificio personal (el elefante en la habitación que todo

el mundo ve, pero muy pocas veces se comenta) me embarqué en ese viaje fascinante profesional y personalmente hablando que es el postdoc en el extranjero. Los primeros meses fueron...horribles, vamos a ser sinceros. Aterricé en Inglaterra pensando que sabía inglés, ¡pero zasca! No tenía ni idea. Esa sensación de *Lost in translation* cuando llamas a la compañía de teléfono para que te den de alta internet, prioridad número uno para estar conectada con mi pareja. Pero lo conseguí y perfeccioné el idioma y el oído. Aterricé pensando que sabía de ciencia, ¡pero zasca! Saber sabía, sí, pero me faltaba mucho por aprender. Y aprendí lo que tocaba, ni más ni menos, ya que aún faltaban cosas, pero ya tenía dos remos en mi barquita. Aprendí no solo a ampliar mis conocimientos técnico-científicos, sino que también conocí otras maneras de hacer ciencia, a que la ciencia que hacemos en España está a la altura (importante recalcar), me acerqué a la realidad clínica de la enfermedad que estaba estudiando y conocí colegas de otros países y otras culturas. Aterricé sabiendo que quería a los que dejaba en España, pero la experiencia multiplicó exponencialmente ese amor, lo que me dio un motorcito a mi barquita.

Llegó 2011 y, con el trabajo hecho en Inglaterra y la necesidad personal de volverme a España y profesional de coger rumbo hacia mi independencia científica, me uní como investigadora postdoctoral senior al laboratorio del Dr. Arkaitz Carracedo en CICbioGUNE (Bilbao).

Durante los 7 años que trabajé en CICbioGUNE, aprendí y apliqué las técnicas de siembra y cultivo de los aspectos necesarios para establecerme como investigadora independiente y liderar mi grupo de investigación. Esto va más allá de coger una pipeta, preparar figuras y publicar artículos. Va de aprender aspectos de liderazgo claves para poder gestionar eficientemente el trabajo de un equipo, tanto a nivel profesional como personal; es aprender a establecer una red de colaboradores que enriquezca tus proyectos; es co-dirigir tesis doctorales; es perfeccionar la escritura de proyectos de investigación; es aprender a gestionar los rechazos de financiación y publicación de artículos; es de visibilizar tu trabajo en tu campo de investigación; es creer en ti y en tu trabajo. Este camino ha sido el más arduo, pero a la vez más satisfactorio de mi carrera profesional. Es una etapa muy vulnerable, donde el apoyo es esencial porque para todos los aspectos que he enumerado, los investigadores postdoctorales necesitan mentores que

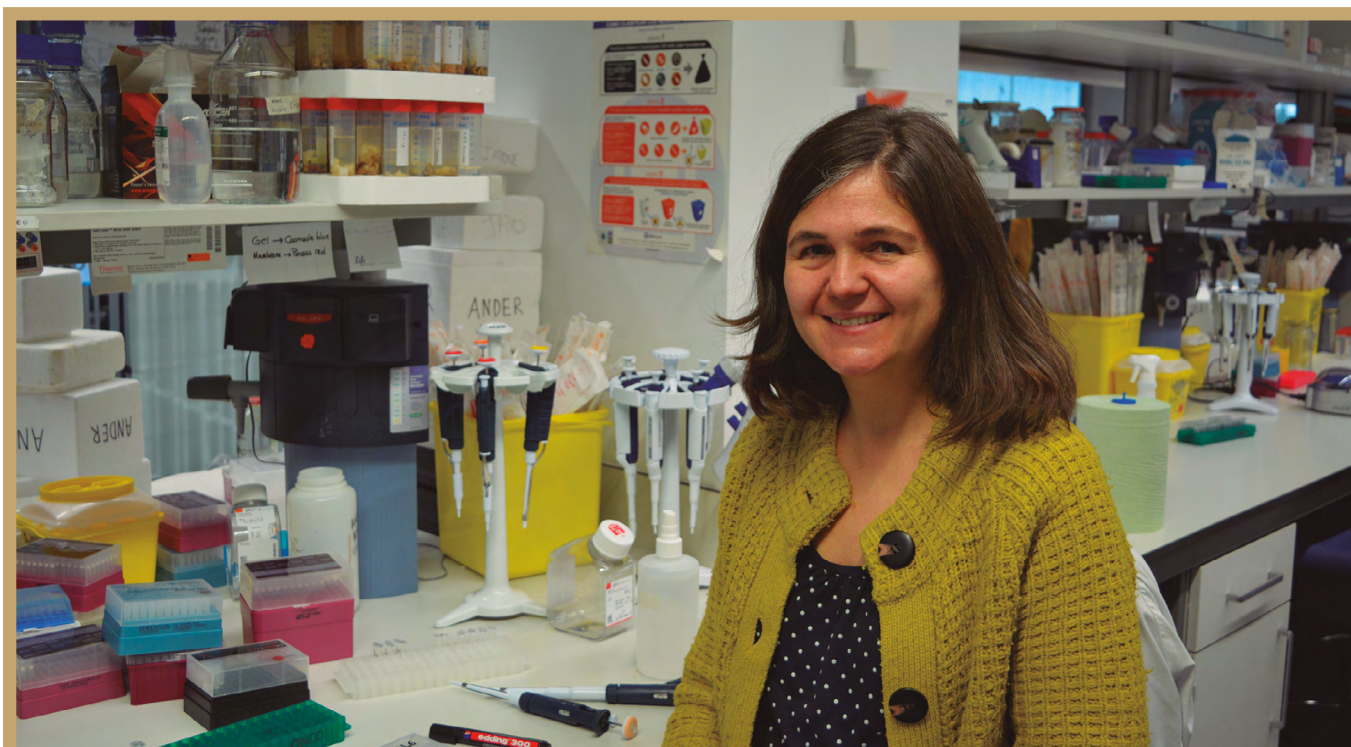


VERÓNICA TORRANO MOYA.

les escuchen, les guíen, les doten de herramientas para que el barco no se hunda. Yo lo tuve y doy gracias por su generosidad.

En 2018 recogí los frutos de mi cultivo y conseguí un contrato Ramón y Cajal que me permitió incorporarme a la UPV/EHU como investigadora y liderar mi grupo de investigación. Pero esto es solo un paso más en mi carrera que me permite mirar al futuro con un poco más de seguridad. Pero no estoy hablando de la seguridad de un trabajo estable en zona de confort. Me refiero a la seguridad en mí misma de poder enfrentarme al futuro, porque veo que desde 2001 he estado forjando mi barco poco a poco, a mi ritmo, diferente al del resto, pero mío.

A tod@s los que ahora os enfrentáis a esa etapa, os diría que creáis en vosotr@s, que cualquier decisión que toméis estará bien porque es vuestra decisión. La incertidumbre que podáis estar sintiendo es normal y no es mala, os hará moveros hacia vuestra dirección. ¡Mucho ánimo!



MARÍA MUÑOZ CAFFAREL.

María Muñoz Caffarel, Madrid 1980. Investigadora Ikerbasque y Miguel Servet y co-líder del Grupo de Cáncer de Mama en el Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia (Donostia-San Sebastián).

Empezaré por poneros en contexto. Tengo cuarenta años recién cumplidos, soy madrileña de origen y ahora, vasca de adopción. Realicé mi tesis doctoral en la Universidad Complutense de Madrid, bajo la supervisión de Cristina Sánchez y Manuel Guzmán. Tuve la suerte de “caer” en un laboratorio excepcional, donde se cumplieron muchos de los requisitos para un buen doctorado de los que hablaba Rafael Sirera en un artículo previo de esta revista (ref 1): un problema biológico interesante; una formación integral, multidisciplinar y diversa; y unos mentores excepcionales y comprometidos conmigo y con el proyecto. Os hablo de mi doctorado aunque no sea el objetivo de este artículo porque soy consciente de que esa inmejorable experiencia condicionó mucho mis pasos posteriores. Aún así, animo a quien no haya tenido una buena experiencia con su laboratorio de tesis, pero que presienta que la ciencia sí le gusta, a que se dé otra nueva oportunidad en otro grupo, ya que el equipo que nos rodea y la experiencia personal es clave para encontrar la motivación.

Defendí la tesis en 2008 y me quedé un año más en mi laboratorio de tesis con una beca de una fundación

privada. Ello me permitió terminar algunos proyectos y experimentos, y buscar con calma un laboratorio en el extranjero donde realizar mi etapa postdoctoral. En ese momento, yo no tenía claro si quería seguir en academia a largo plazo, y menos aún, si quería ser IP o jefa de grupo, pero me gustaba mucho la ciencia y quería tener la experiencia de vivir en el extranjero. A todos aquellos que podáis hacerlo, os recomiendo que, en el caso de realizar una estancia postdoctoral en otro laboratorio, la realicéis en otro país. Aunque en España pueda haber laboratorios igual de buenos o mejores que los que hay fuera, en muchas convocatorias como Ramón y Cajal, Miguel Servet, Ikerbasque, etc., es imprescindible o muy recomendable demostrar experiencia postdoctoral internacional. Por tanto, realizar un postdoc fuera, nos parezca bien o mal, “facilita” la carrera posterior en academia, por no hablar de todo lo que abre la mente y enriquece vivir en otro lugar y salir de la zona de confort, como explicaba Verónica.

En 2009 me desplazé a la Universidad de Cambridge, en Reino Unido, con un contrato postdoctoral de un año que vi ofertado en www.jobs.ac.uk (recomendable para quien busque trabajo en UK). A diferencia de Vero, fui afortunada de no tener que hacer ningún sacrificio personal, ya que mi pareja, también investigador, se desplazó conmigo. En Cambridge pasé cinco años y

medio, de los mejores y más intensos de mi vida, en los que estuve en dos laboratorios distintos, fui madre de dos niñas maravillosas y aprendí muchísimo a nivel profesional y personal. En esos años aprendí resiliencia, y a no darme por vencida fácilmente, porque, como todos, tuve muchos papers y solicitudes de becas postdoc rechazados, e hice muchas entrevistas sin éxito. Siempre digo que a mí me sirve tomarme la carrera académica como una yincana, llena de pruebas que hay que ir superando con la mayor deportividad posible y actitud positiva. Y asumir que igual llega un momento que hay que dejar el juego, pero sabiendo que uno lo ha intentado, poniendo lo mejor de sí mismo.

También aprendí a seguir mi instinto y asumir riesgos. Yo tenía claro que quería ser madre y, a pesar de que allí no teníamos apoyo familiar de ningún tipo ni seguridad laboral, nos lanzamos a la piscina y nuestras dos hijas nacieron en 2011 y en 2013. Fueron tiempos cansados, en los que no fue fácil encontrar el equilibrio entre lo personal y lo profesional muchas veces, pero que se superaron con creces.

Durante mi postdoc, también aprendí que las colaboraciones son clave y que hay que superar la timidez y perder el miedo a preguntar en los congresos, acercarse a colegas de otros laboratorios más expertos e implicarse en otros proyectos diferentes del tuyo. Es muy importante no aislarse y participar también en iniciativas grupales como asociaciones científicas, seminarios internos o externos, etc.

Como os conté antes, en Cambridge estuve en dos laboratorios distintos. A pesar de estar obteniendo resultados interesantes y estar publicando razonablemente bien, cuando se me acabó la beca postdoctoral española que había conseguido, no me alargaron el contrato en ese primer laboratorio. Lo que en un primer momento viví como un contratiempo y un fracaso personal, resultó ser una suerte ya que me trasladé a otro laboratorio con otro "expertise" diferente y complementario, en el que confiaron mucho en mí y pude

desarrollar nuevas habilidades. Allí fui asumiendo cada vez más responsabilidades dentro del grupo de investigación: dirigir estudiantes, escribir proyectos, liderar pequeñas líneas de investigación. Para ello tuve que superar el miedo de hacer algunas cosas por primera vez. Ayudó mucho también establecer una comunicación clara, estrecha, y basada en la confianza con mi jefe de grupo, al que siempre estaré muy agradecida.

Cuando ya llevábamos cuatro años en UK, mi pareja empezó a pedir financiación y contratos para empezar su propio grupo de investigación. Yo no me lo había planteado aún y no sentía que estuviera preparada o que tuviera el CV suficiente para dar ese paso. ¡Ni siquiera tenía 100% claro que quisiera ser IP! Pero la realidad es que estaba disfrutando mucho en el laboratorio supervisando estudiantes y desarrollando mis propias ideas, así que me animé a empezar a enviar solicitudes yo también. Al fin y al cabo, si a él le salía algo para volver a España, no me iba a quedar yo en Inglaterra... Los dos solicitamos diferentes convocatorias en UK y en España y, tras alguna que otra negativa, tuvimos la suerte de obtener los dos un contrato Ikerbasque Fellow para empezar nuestra propia línea de investigación, y una nueva etapa en San Sebastián, donde aún seguimos y donde estamos muy contentos. Y aquí acaba mi experiencia postdoctoral propiamente dicha.

Para terminar, os diría, como también apuntaba Verónica, que creáis en vosotr@s y no tengáis miedo a arriesgar. El no ya lo tenéis, pero si no lo intentáis, seguro que no os van a conceder esa plaza o ese contrato que os gustaría tener en la academia, en la industria, en el mundo editorial o donde sea. Si no hubiera sido por ese pequeño empujoncillo que me dieron mi pareja y mis compañeros, hubiera seguido pensando que aún no estaba preparada, y nunca me hubiera animado a dar el salto a IP. Aunque aún tengo de vez en cuando inseguridades y dudas, estoy disfrutando muchísimo de esta etapa, también llena de retos y aventuras aún mayores.

Verónica Torrano y María Muñoz Caffarel se han encontrado en ASEICA, Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer, donde ambas coordinan el grupo de trabajo ASEICA Joven y forman parte también del grupo ASEICA Mujer.

REFERENCIAS

- 1 Sirera, R. (2020) Muchas sombras y pocas luces en el doctorado en ciencias biomédicas. *Inmunología*, 39 (2), 36-42.



“Comunidades virtuales de pacientes, ante todo personas” (Asociación #FFPaciente)

Por **PEDRO SORIANO**

Presidente de la Asociación FFPaciente

Profesor departamento Enfermería de la Universidad Europea de Madrid.

La comunicación está en constante evolución. Internet y las tecnologías de la información y de la comunicación (TIC) están potenciando un cambio sustancial en la manera en que la sociedad busca y genera información, la comparte e interactúa.

El acceso y uso de internet por la población, ha permitido la democratización de la información y, además, cada día, se conoce mejor la interacción de las personas a través de Internet, y en especial, de las redes sociales. La empresa IAB Spain ha presentado el Estudio Anual de Redes Sociales 2020 cuyo objetivo fundamental es conocer la evolución de la penetración de las Redes Sociales y el perfil de los usuarios. En dicho estudio definen como actividades principales de los usuarios en la Red el poder entretenerse, interactuar, informarse, ser una fuente de inspiración para conocer gente, seguir tendencias e incluso seguir el mercado profesional.

En el ámbito sanitario no podemos quedarnos atrás y tenemos que construir un mundo en que podamos utilizar la Salud Digital como herramienta para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se define la “Salud Digital” como el “uso de tecnologías de la información y las comunicaciones para mejorar la salud humana, los servicios de atención médica y el bienestar de las personas y de todas las poblaciones”.

Los profesionales sanitarios tenemos la responsabilidad de formarnos en competencias digitales que nos permitan capacitarnos para mejorar la atención sanitaria potenciando un modelo más participativo y colaborativo con los pacientes. A continuación, te voy a contar un proyecto digital que inicié en el año 2015 y que tenía como objetivo principal ser el altavoz de historias de pacientes y que ha desembocado en la actualidad en una comunidad de pacientes en red denominada “Asociación FFPaciente”.

Para poder explicar la iniciativa #FFPaciente, primero hay que entender el significado de lo que denominamos, hashtag (#). Los hashtags son un conjunto de caracteres

precedidos por una almohadilla (#) que sirve para identificar o etiquetar un mensaje en las redes sociales. Una vez explicado esto, en la red social Twitter, utilizamos todos los viernes, el hashtag #FFPaciente (Follow Friday Paciente) para:

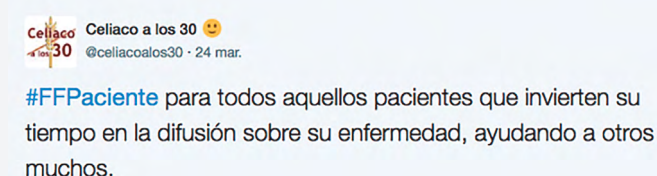
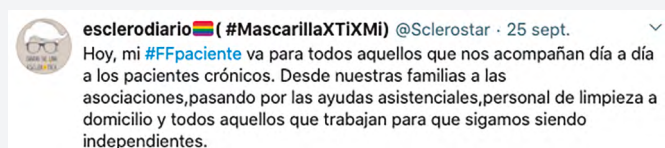
- Favorecer la autonomía de los pacientes en su proceso de salud-enfermedad promoviendo la interacción, comunicación activa entre pacientes y profesionales sanitarios.
- Simplificar el acceso a la información sanitaria, evitando bulos y potenciando recursos con evidencia científica a través de las redes sociales.
- Visibilidad a la experiencia de las personas que conviven con una enfermedad para normalizar y reducir estigmas asociados a la enfermedad.
- Difundir sus propios proyectos digitales como blogs, foros, debates, encuentros, etc, creando una comunidad virtual a través de repositorios por los propios pacientes.
- Contribuir de manera significativa a potenciar las tecnologías de la información y comunicación como canales eficaces de apoyo a pacientes y familiares.
- Integrar la perspectiva de los pacientes y profesionales sanitarios en los cuidados de una manera participativa y colaborativa entre ambos.

Desde la Asociación FFPaciente, apostamos por una atención sanitaria en la que los pacientes tomen decisiones de manera compartida junto con los profesionales sanitarios fomentando su autocuidado y autonomía para mejorar su salud.

El acceso a las redes sociales y al internet de las cosas, está permitiendo que los pacientes se comuniquen, se expresen y que, en definitiva, surjan las comunidades virtuales de pacientes. ¿por qué surgen estas comunidades? Principalmente nadie quiere estar, ni sentirse solo.

Además, el uso de blogs y/o redes sociales hablando sobre tu enfermedad, es una manera terapéutica y didáctica de afrontar la enfermedad y encontrar personas en las que apoyarte cuando lo necesitas. Cada vez, existe más evidencia de que el uso de las redes sociales par el manejo de la enfermedad mejora el optimismo, comportamiento, autocuidado, bienestar emocional e incluso la confianza con el profesional.

“Ante todo personas” es el lema de la Asociación FFpaciente. A lo largo de estos años de evolución, el hashtag #FFPaciente se ha convertido en un espacio y tiempo en la red donde las personas utilizan el hashtag cada viernes para compartir sus experiencias, recursos e incluso apoyarse cuando se está pasando por una situación delicada de salud. Los profesionales sanitarios no se quedan atrás, participan y contribuyen a compartir información fiable, eventos y recursos con el hashtag #FFPaciente. Entre todos, contribuimos a fomentar ese apoyo entre iguales, empatía y un mayor autocuidado.



Pero ¿qué pueden aportar los pacientes a los profesionales sanitarios a través de las redes sociales? Tenemos que pensar, que las personas que tienen un rol de pacientes viven 365 días al año con su enfermedad, con su situación particular. Convivir con una enfermedad les hace ser conocedores de muchos aspectos que los profesionales sanitarios deberíamos tener en cuenta como la comprensión, empatía, recursos para orientar la consulta y conocer vivencias de personas con la enfermedad. Por

ese motivo, es importante que los profesionales adquiramos habilidades digitales para acompañar y entrenar a los pacientes en el uso adecuado de estas herramientas que influyen directamente en el control y afrontamiento de su enfermedad.

¿Cómo potenciamos la visibilidad de los pacientes a través de la red cada viernes en #FFPaciente? La evolución de la iniciativa ha hecho posible tener un equipo de personas que están volcadas en potenciar nuestra actividad. Personas activas en redes sociales que creen firmemente en el propósito de esta asociación y en su función de crear red y acercar evidencia científica a la sociedad, a los pacientes, en definitiva, a las personas. Gracias a todo eso, hemos desarrollado dos proyectos adaptados a nuevos canales de comunicación como son; “El Podcast del Paciente” (formato audio) y “En la Piel de” (formato vídeo).

Ambos programas con el objetivo de ahondar en el comportamiento de los pacientes y/o cuidadores, así como de sus necesidades de atención sanitaria. Profundizamos en los testimonios de personas que conviven con la enfermedad para potenciar su participación en su autocuidado, el apoyo entre iguales y el aprendizaje informal. Mejorar la comunicación y empatía con los pacientes es una de las finalidades que ayudarían a potenciar un cuidado personalizado y con calidad. Ser un paciente activo puede cambiar la manera en la que te enfrentas a un problema de salud. Promover la educación para la



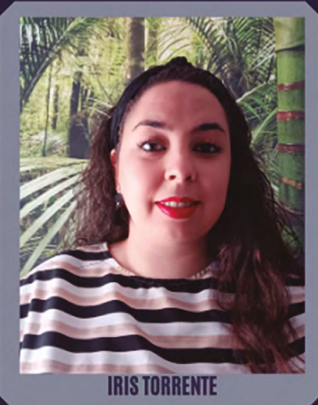
EL PODCAST DEL Paciente

EPISODIO 10: DEPRESIÓN

Un podcast de 

Colaboración  Frecuencia Enfermera

PRESENTAN




IRIS TORRENTE

Pedro Soriano

Puedes escucharlo

 Spotify
  iVoox

salud y el compromiso con uno mismo/a en relación con los hábitos de vida saludable puede tener un efecto de protección en tu salud.

La estructura del “Podcast del Paciente” está totalmente enfocada en la participación y visibilidad de los pacientes tenemos las secciones del tweet noticia, asociaciones de pacientes y entrevista en profundidad. Sin olvidar que siempre lo presentará juntamente con nosotros una persona con rol de paciente para que experimenten la vivencia de crear un podcast desde el inicio hasta el final. Un programa de la Asociación FFPaciente, grabado en los estudios de frecuencia enfermera tras un acuerdo de colaboración entre ambas partes.

La estructura de “En la Piel de” es una entrevista en vídeo íntima con un paciente y/o cuidadora en los estudios de grabación de Cursos Fnn con los que tenemos un

convenio de colaboración para la grabación y edición del contenido.

Por último, me gustaría destacar que gracias a la constancia y al equipo que tenemos detrás de la Asociación FFPaciente, hemos sido reconocidos con diferentes galardones como “premio especial eSalud al Paciente Digital de eHealth Awards 2018”, “I Premios HealthCare Creators en 2019” y en los Premios de Enfermería en Desarrollo en la categoría “Enfermería Tv”.

No podemos olvidar que los pacientes son parte activa de nuestro sistema sanitario y por tanto, tenemos que potenciar su visibilidad y participación. Un paciente informado y formado, es una persona con mejor salud.

Puedes encontrar la información más extensa en: www.ffpaciente.es ;Te esperamos los viernes!

REFERENCIAS

- 1 Delgado, J. A. M., Alonso, F. J. M., Boquet, E. M., de Tomás, J. F. Á., & Díez, J. M. C. (2019). Competencias digitales clave de los profesionales sanitarios. Educación Médica.
- 2 Estudio Redes Sociales 2020 IAB Spain <https://iabspain.es/estudio/estudio-redes-sociales-2020/>
- 3 P. Kostkova Grand challenges in digital health Front Public Health (2015), p. 3, 10.3389/fpubh.2015.00134.
- 4 Web de la Asociación FFPaciente www.ffpaciente.es
- 5 de Jong CC, Ros WJ, Schrijvers G. The Effects on Health Behavior and Health Outcomes of Internet-Based Asynchronous Communication Between Health Providers and Patients With a Chronic Condition: A Systematic Review. J Med Internet Res 2014;16(1):e19.
- 6 Merolli, M., Gray, K., & Martin-Sanchez, F. (2013). Health outcomes and related effects of using social media in chronic disease management: A literature review and analysis of affordances. Journal of Biomedical Informatics, 46(6), 957-969.
- 7 Noticia premio eSalud 2018. <https://diarioenfermero.es/ffpaciente-iniciativa-liderada-por-un-enfermero-premio-esalud-especial-2018-al-paciente-digital/>
- 8 I Premio HealthCare Creators https://www.youtube.com/watch?v=_jspWzbp0Y&ab_channel=HealthcareCreators
- 9 Premios Enfermería en Desarrollo 2019. Enfermería TV <https://enfermeriaendesarrollo.es/premios/candidaturas/enfermeria-blog-enfermera-saturada-y-ffpaciente/>

#PonUnInmunólogoEnTuVida

O “divulgando Inmunología en tiempos excepcionales”



ALFREDO CORELL

Catedrático de Inmunología, Universidad de Valladolid

Lo que voy a contar es una vivencia personal, que nace de la reflexión como profesional, con mis luces y mis sombras. No pretendo hacer una revisión científica de lo que ha sucedido en estos últimos meses, sino una visita personal a los “lugares” que he visitado. Nadie estaba preparado para lo que estamos viviendo, nadie. Ni siquiera los investigadores de las más afines ramas científicas: microbiólogos, virólogos, infectólogos, inmunólogos, intensivistas, urgenciólogos, internistas, etc.

Recuerdo como hasta el 6 de marzo mis relojes de contacto con el exterior se habían parado (estuve preparando una oposición), y percibía el relato lejano de las noticias sobre Wuhan; pero recuerdo que aquello apenas me perturbaba. Ni siquiera cuando la más cercana Italia se resentía, percibí lo que nos venía encima. Sin embargo, recuerdo que el día 7 de marzo, que para mí supuso el inicio real de este año 2020... mi cabeza se puso boca-abajo. Estaba preparando una actividad educativa de cine-forum para explicar la pandemia del SIDA. Por si no la habéis visto, muy recomendable “And the band played on”¹. Hablaremos otro día de ella, en este espacio. Y estaba yo diseñando cuántos estudiantes entraban en el patio de butacas. Ibamos a realizar una actividad divulgativa de puertas abiertas, y las butacas que no se llenaran de estudiantes se abrirían a todos los públicos.

Así que a diferencia del letargo de aquellos primeros 2 meses de 2020... llegó la precipitación de lo que aconteció entre el 6 y el 13 de marzo. El día 9 (lunes) desconvoqué la actividad de cineforum, muy preocupado. Para el jueves 12 de marzo, busqué a los mejores profesionales (además de amigos) en herramientas TIC y su enfoque pedagógico dentro de la universidad de Valladolid, y les propuse crear un equipo de contingencia para dar soporte a los profesores. Pensé (y aquí si fue de modo anticipado) que el curso no iba a terminar en las aulas. Y de nuevo

nos anticipamos cuando propusimos diferentes metodologías y tecnologías para realizar evaluación online, ante el estupor, rechazo y críticas de muchos compañeros docentes universitarios. Pero la historia nos dio la razón... y terminamos de modo virtual el curso más extraño de cuantos hemos realizado en nuestra historia reciente.

De modo paralelo en la Junta Directiva de la SEI, recuerdo aquellos primeros intercambios de mensajes relativos al siguiente congreso nacional de Madrid. En apenas 24-48 horas fuimos pasando colectivamente de una posición inquieta, pero esperanzada en que tras un estado de Alerta de 15 días, retomáramos nuestra vida normal. Y llegó el tsunami COVID-19 y arrasó con todos los planes. También recuerdo como tras unas primeras semanas en las que copaban las noticias diferentes expertos en virología, urgencias, intensivistas... desde la junta directiva decidimos dar un paso adelante y emitir aquella primera nota de prensa del 2 de abril, que luego se actualizó el 16 del mismo mes².

Desde entonces, y aunque parezca mentira, ha transcurrido más de medio año. Estoy intentando ver, con algo de perspectiva... el vuelco que ha pegado mi vida, en ambos flancos... en el de la docencia universitaria, y en el de mi compromiso social como inmunólogo. En abril empezaron a llamarnos de todos los medios de comunicación: televisión, radio, prensa digital o escrita. Todos. De todas las tendencias, de todos los tipos de programas: desde los telediarios en prime-time a los programas de tertulianos de las mañanas o las tardes, pasando -a veces- por periódicos deportivos.

En mi caso particular, recuerdo aquella primera vez... en que eché mano a algún objeto en casa, en la habitación, que me sirviera para representar físicamente un ejemplo de un mecanismo inmunológico. Era consciente de que muchos de los mensajes que transmitíamos como inmunólogos no llegaban a ninguna parte. Tan sólo nos servían

a nosotros, por el prurito de saber que como especialistas estábamos dando información actualizada y rigurosa. Pero el mensaje -en su inmensa mayoría y con honrosas excepciones- no llegaba. La inmunología es una ciencia compleja de entender. A veces lo es para profesionales de ciencias de la salud, así que divulgar a nivel ciudadano... suponía un reto que esto se entendiese.

Tengo placeres culpables, si... confieso que tengo una colección de "minions" en la habitación, y tengo varias cantimploras de acero inoxidable (son además de mis visitas a las charlas TEDx de Valladolid). Cojí una de color rojo, comprobé que el minion se "colaba"... ya tenía mi célula y mi virus infectándola... y me faltaba "neutralizar" esta entrada. Me levante raudo a la lavadora, cogí la pinza de la ropa... y ya tenía anticuerpos neutralizantes. Unos minutos después me colaba en el programa de "Cuatro al día" que presenta Joaquín Prat, y en la efervescencia de aquellos días con el estudio de anticuerpos, y sus propiedades neutralizantes... les expliqué en qué consistía esto con esta metáfora (foto 1)³.

Siguieron los días de un confinamiento intenso en torno a la Semana Santa, y las preguntas y dudas se seguían disparando. Tenemos en casa un ajedrez de Star Wars con 48 piezas de las 6 primeras películas de la saga. Aquello me daba un tamaño que podía entrar en las video-conferencias por skype, y los personajes eran suficientemente conocidos por muy distintas generaciones para representar



Foto 1. Momento de una de las intervenciones en "Cuatro al día" de Cuatro.

diferentes elementos de nuestro sistema inmunitario. En seguida Darth Vader se convertiría en el coronavirus, y los Jedi serían los anticuerpos. Posteriormente los linfocitos T cooperadores tomaban vida como Yoda, los citotóxicos como Han Solo o Chiwaca y los linfocitos B eran encarnados por la reina Amidala. Los últimos en incorporarse en estas representaciones fueron las citocinas, que fueron encarnadas por R2D2, BB8 y C3PO. Esta metáfora la he utilizado decenas de veces en muy diferentes medios regionales, nacionales e internacionales (foto 2)⁴.

Desde aquellos primeros compases, he participado en innumerables programas en estos meses (radio, televisión, periódicos digitales y en papel). No puedo mencionar



Foto 2. Momento de una de las intervenciones en "La Mañana" de rtve1.

todos ellos, porque superan las 200 intervenciones. He pisado “virtualmente” los platós de todas las cadenas nacionales, prácticamente todas las autonómicas, varios canales internacionales. Me han invitado a hablar todas las grandes emisoras de radio del país, en sus informativos y en sus espacios de máxima audiencia. Y este camino que se inició de este modo tan espontáneo... ha trascendido incluso a mi propia pertenencia a la Junta Directiva de la Sociedad Española de Inmunología.

Me inicié en la divulgación hace unos años, en el contexto del proyecto Immunomedia, y como pieza estratégica que me llevó a sacar “las defensas de cañas”⁵ hace ya más de 6 años. Este desarrollo actual, ha supuesto un reto. Y lo he afrontado desde el cariño más absoluto a la Inmunología y desde la convicción de que tenemos que devolver a la sociedad nuestro conocimiento, es un compromiso para mí, una responsabilidad que no creo que se deba eludir. Y en este ejercicio de lo que considero que debo hacer, lo hago poniendo mi pasión por hacerlo cada día mejor como en todo lo que hago. Tengo especial cariño a dos publicaciones en el ABC⁶ y El Mundo⁷, que se convirtieron en los artículos más leídos del día (en las plataformas digitales) y que he realizado de la mano de grandes periodistas.

Y no me puedo despedir sin dos grandes agradecimientos. De un lado a todo el equipo de La Sexta Noche (foto 3)⁸, porque me tratan con muchísimo cariño desde hace ya más de 5 meses que me

invitan casi ininterrumpidamente. Estas participaciones han despertado mucho interés en medios⁹ y redes sociales, así que seguiré realizándolas satisfecho, en la medida que creo que se puede seguir aportando desde la Inmunología, para el mejor conocimiento de los ciudadanos, que redundará, sin duda, en que no les puedan engañar con bulos y supercherías. Quiero agradecer a todos los ciudadanos que durante estos meses me han apoyado y animado a seguir divulgando, porque hacen que este esfuerzo tenga ya -de entrada- una gran recompensa por su reconocimiento. Y finalmente, quiero dedicarle este breve intervención a mi querido amigo y maestro en la Inmunología, José Ramón Regueiro, por muchos motivos que el sabe, pero además, entre otros, por haber acuñado este certero, inmejorable y hábil slogan “#PonUnInmunólogoEnTuVida” que yo he intentado llevar por bandera en todo este tiempo.



Foto 3. Momento de una de las intervenciones en “La Sexta Noche” de La Sexta.

REFERENCIAS

- <https://gredos.usal.es/handle/10366/56184>
- <http://www.anisalud.com/actualidad/notas-de-prensa-anis/5898-la-sociedad-espa%C3%B1ola-de-inmunolog%C3%ADa-actualiza-sus-reclamaciones-demandas-y-recomendaciones-ante-la-covid-19>
- https://youtu.be/HVe_vcqthKc
- <https://www.rtve.es/alacarta/videos/la-manana/alfredo-corell-explicacion-anticuerpos-star-wars/5614589/>
- <https://www.elmundo.es/papel/historias/2019/01/23/5c47488721efa0676b8b471a.html>
- https://www.abc.es/ciencia/abci-funciona-sistema-inmunitario-ejercito-lucha-contra-coronavirus-202009192028_noticia.html
- <https://www.elmundo.es/espana/2020/08/23/5f429238fc6c83e2368b4657.html>
- <https://youtu.be/CWHbZ51rEC4>
- https://www.huffingtonpost.es/entry/coronavirus-cientifico-sesta-noche_es_5eca4464c5b67e0665c180f4





ALymph's Life

Un cómic
inmunológico

Nº22: El Tedio

Jesús Sánchez Ruiz '20



HOY VEMOS LOS PRIMEROS MOMENTOS DE UN LINFOCITO T EN EL LUGAR DONDE PERMANECE ACUARTelado: LOS GANGLIOS LINFÁTICOS. ALLÍ PERMANECERÁ DURANTE EL TIEMPO NECESARIO HASTA QUE APAREZCA EN EL CUERPO LA AMENAZA CONTRA LA QUE ES ESPECIALISTA:



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