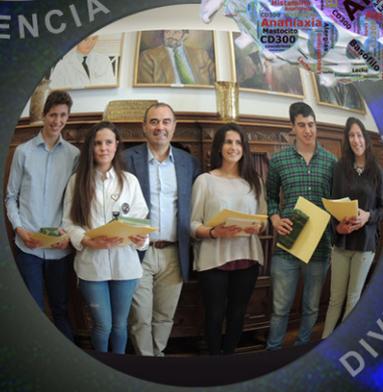
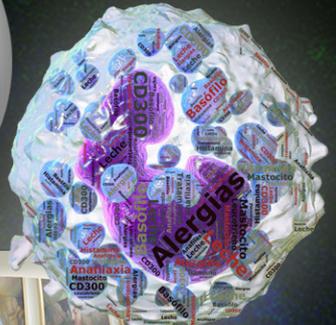
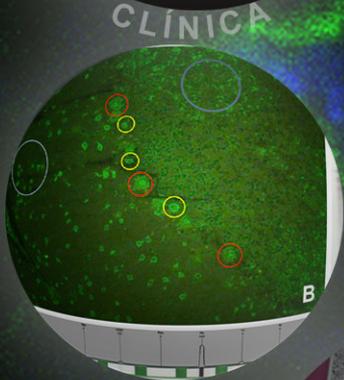


Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología



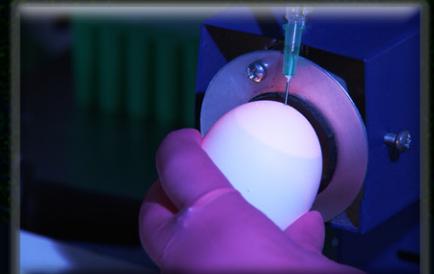
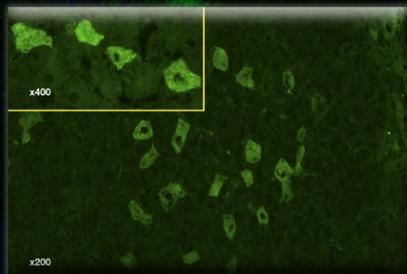
...en 2017



IMMUNOMEDIA: Premio SIMO educación 2017

Patrón HALIP en pacientes con miopatía asociada a estatinas

¿Por qué cada año hay que vacunarse frente a la gripe?



Tribuna

Panorama

Investigación

Docencia

Clínica

Divulgación

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?

SEI

Sociedad Española de Inmunología



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: Rafael Sirera (General),
M. Luisa Vargas (Clínica) y
Jesús Gil (Divulgación)

Asistente editorial: Laura Grau

Comité editorial: Belén de Andrés
Carmen Cámara
Javier Carbone
Alfredo Corell
Fernando Fariñas
Carmen Martín



Manuel Muro
Pedro Roda
Jesús Sánchez
Silvia Sánchez-Ramón
David Sancho
Juan Manuel Torres

● Para futuras colaboraciones:

1. Descarga las [instrucciones a los autores aquí](#).
2. Puedes contactar directamente 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, 2017**
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.

Secretaría Técnica: C/ Melchor Fernández Almagro 3. 28029 Madrid
(laura.grau@cnic.es) Tel: (+34) 91 4531200 ext. 1166

Con el patrocinio de:

Edición: Alicia Irurzun (Editorial Hélice)
Diseño y maquetación: Antonio Robles (IC)



INDICE DEL CONTENIDO



● Portada

● 2 Créditos

● Índice

● **4 TRIBUNA**

● 4

● **5 PANORAMA**

ARANDA VEGA Y GONZÁLEZ NAVARRO: **Informe Focis 2017 ...** ● 5

SIRERA: **GETICA y la SEI, ejemplo de una fructífera...** ● 8

● **10 INVESTIGACIÓN**

YÁÑEZ-MÓ: **CD81 association with SAMHD1 enhances HIV-1...** ● 10 Visión del autor

PÉREZ-GARCÍA Y MARINA-ZÁRATE: **CTCF orchestrates the germinal centre ...** ● 11

MARTÍN-GAYO Y GONZÁLEZ-GARCÍA: **Spatially restricted JAG1-Notch signaling in...** ● 12

ENAMORADO: **Enhanced anti-tumor immunity requires the interplay...** ● 13

CORTEGANO: **Altered marginal zone and innate-like B cells in aged...** ● 14

● **16 CLÍNICA**

BRAVO, FERREIRA, LÓPEZ-GRANADOS, RODRÍGUEZ: **Aproximación diagnóstica de la...** ● 16 Protocolos de actuación clínica

LÓPEZ SAÑUDO, FERNÁNDEZ ALONSO Y FERNÁNDEZ PEREIRA: **Metodología en autoinmunidad y...** ● 18 Talleres

PUJOL-BORRELL: **Statin-associated autoimmune myopathy: A distinct new IFL pattern...** ● 23 Artículos publicados

MARTÍN ALONSO: **GECLID, con las asociaciones de pacientes ...** ● 25 Calidad

● **27 DOCENCIA**

CORELL: **IMMUNOMEDIA: Premio a la mejor experiencia innovadora en...** ● 27

SIRERA: **La UPV ofrece otro MOOC de Inmunología, esta vez centrado en...** ● 29

GONZÁLEZ JULIÁN Y CORELL: **Colaborando frente a las pandemias ...** ● 30

● **32 DIVULGACIÓN**

GIL PULIDO: **Artritis reumatoide: tus articulaciones como escenario ...** ● 32 A pacientes

Pregunta al experto: **Coordinadora Nacional de Artritis (Conartritis) ...** ● 35

GIL PULIDO: **Gripe y sistema inmunitario (I): ¿por qué ...** ● 36 A todos los públicos

MARTÍNEZ-ESPARZA: **Los macrófagos como herramienta terapéutica en ...** ● 38 ¿Qué investigas?

SÁNCHEZ: **Nº 12: ¿Alguna buena idea? ...** ● 39 Tira cómica



¡HASTA PRONTO!

BELÉN DE ANDRÉS MUGURUZA Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid

Esta es mi última contribución como Secretaria de la SEI al espacio TRIBUNA. Durante estos cuatro años, he vivido múltiples acontecimientos en diferentes ámbitos de la SEI. Como comienzo de este breve resumen de la actividad realizada, me gustaría resaltar la nueva trayectoria de la revista *Inmunología*, la cual ha experimentado un fantástico cambio gracias a todos vosotros, y en especial al trabajo iniciado por David Sancho y ahora continuado por Rafael Sirera, incorporando a un importante número de jóvenes inmunólogos, con un formato muy atractivo y dinámico, que espero siga siendo así por muchos años. Continuando con la labor divulgadora de la SEI, en estos cuatro años hemos avanzado considerablemente en el impacto que tenemos en las redes sociales y en los talleres realizados durante el Día de la Inmunología en diferentes ciudades españolas, motivo por el que la SEI, recibió el premio internacional otorgado desde la IUIS (2016). Si bien es cierto que nos queda mucho por hacer, también es indudable el despegue realizado por la SEI, en su función divulgadora, del cual me siento muy orgullosa.

Otro aspecto abordado durante mi mandato ha sido la impulsión de **becas** para la asistencia a congresos nacionales y extranjeros. En este sentido, nuestra sociedad cuenta con un presupuesto bastante restringido para este capítulo y somos conscientes de que se necesitan muchos más recursos. Siendo así, en este último año hemos concedido un total de 38 becas destinadas al congreso nacional (30 becas) y a

diferentes congresos internacionales (FOCIS, ESID, EMBO), lo cual refleja la sensibilidad existente en la Junta para seguir promocionando este tipo de actuaciones. En relación a los congresos nacionales celebrados en estos años (Badajoz-2014, Alicante-2016 y Zaragoza-2017) la experiencia de haber participado en los mismos ha sido excelente y tengo que agradecer a todos los organizadores su dedicación y compromiso para sacar adelante el congreso nacional, tanto en términos de participación como de viabilidad económica. Toda una magnífica experiencia de la que me llevo un gran recuerdo.

La anulación del RD de la **troncalidad** es un tema que sigue abierto y que en los próximos meses se seguirá abordando por parte del Ministerio, las comunidades autónomas y las sociedades médicas. En este capítulo, la labor de Carmen Cámara (mi sucesora), junto a África González y tantos otros inmunólogos, está siendo decisiva para el posicionamiento de nuestros intereses y viabilidad futura de

la especialidad médica. La decisión de iniciar el recurso contra el RD fue complicada y con escasas posibilidades, pero ha resultado ser decisiva en el cambio de rumbo de este problema. El trabajo que tenemos por delante va a ser arduo, pero es de capital importancia seguir defendiéndolo, ante la poco reconocida labor clínica de la Inmunología médica en nuestros hospitales.



Por último, la creación de la **Fundación Inmunología y Salud** en este último año ha sido otro gran acontecimiento. Tras la aprobación de su constitución por votación electrónica, se perfila como una gran herramienta para una gestión más productiva, no sólo en la tramitación de ayudas a congresos y becas, sino como motor que atraiga y genere recursos económicos. La puesta a punto de esta plataforma pretende abrir la puerta al micromecenazgo para proyectos de investigación previamente seleccionados por la SEI (convocatoria ya iniciada en el 2017), involucrar a las empresas biomédicas y tener un contacto más directo con la sociedad que demanda un mayor conocimiento de nuestras actividades científicas.

Me despido agradeciendo a mis compañeros de la Junta, y a todos vosotros, todo el apoyo y el cariño con el que me habéis tratado. Gracias por darme la oportunidad de conocer y trabajar desde la SEI para ser mejores inmunólogos.

Un saludo muy entrañable a toda la comunidad SEI.

Belén de Andrés Muguruza



FOCIS 2017

FOCIS2017
CHICAGO JUNE 14-17

Federation of Clinical
Immunology Societies



14-17 de junio de 2017
Hilton Hotel
Chicago, EE. UU.



FERNANDO ARANDA VEGA

Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
Barcelona



AZUCENA GONZÁLEZ NAVARRO

Hospital Clínic. Barcelona

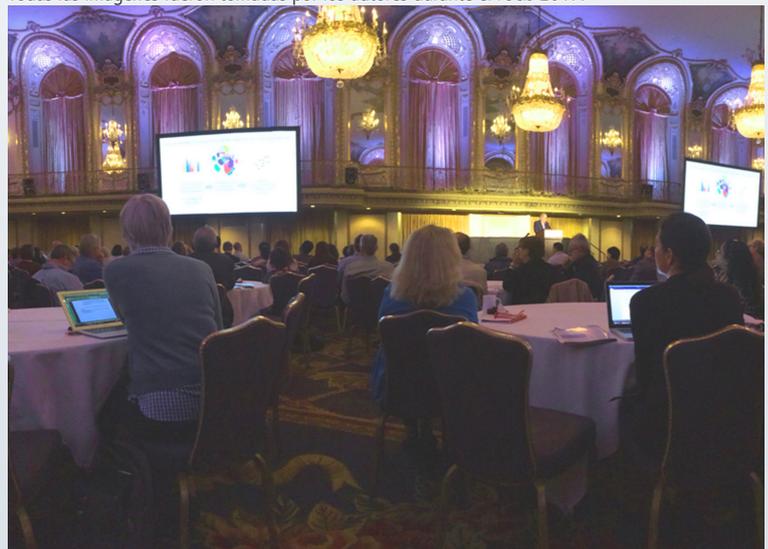
Once again, the Federation of Clinician Immunology Societies (FOCIS) organized their annual meeting in translational immunology with leading clinicians and researchers. This year the annual FOCIS meeting was in the “Windy City”, Chicago, from 14th to 17th of June 2017 in the Hilton Hotel. There, the researchers shared and showed the latest breakthroughs across immune-mediated diseases focusing on molecular pathways and their implications in human disease. All of this was organized to provide an excellent opportunity to apply the ideas or new concepts from the pathologies of diseases to uncover novel solutions in our studies. Despite the FOCIS meeting having been organized since the first edition (2001) in the North American continent (USA or Canada), scientist from everywhere attend to one of the most important events for immunologist every year.

Specifically, the FOCIS 2017 scientific program was focus on: T cell subsets and their responses to pathogens and autoantigens; Fueling the immune response; Strategies for antigens specific tolerance; Macrophage subsets in normal and abnormal human immune function; Microbiome-Immune interactions; Environmental effects on the immune system; Cellular mechanisms in autoimmunity; Therapeutic immunomodulation; Cancer immunotherapy; Genomics in health and disease; Alarmins as immune targets; Genetic & Epigenetic control of immune responses; Manipulating T follicular helper cells; Immune regulation; Cell signaling; Cellular immune therapies; Tissue resident immune cells: Targets for immune therapies; Next Generation cytokine modulation - Effector Tregs. All of these organized in different oral sessions and sometimes simultaneously. Among all the talks, some of them have been selected to summarize below:

Daniel MUELLER (University of Minnesota) exposed the anergy induction in self-reactive CD4 T-cells generates

FoxP3⁺ Treg progenitor. “The expression of CD73 and FR4 is greatly up-regulated during anergy induction and these markers can be used to identify a small population of naturally anergic polyclonal conventional CD4 T cells”. Then, **Vijay KUCHROO** (Brigham and Women’s Hospital) talked about T-cell and innate subsets in Chronic Immune mediated disease. He shown that not all Th17 cells are pathogenic, in fact, both pathogenic and nonpathogenic Th17 cells exist defining different functional states of

Todas las imágenes fueron tomadas por los autores durante el FOCIS 2017.



Th17 cells. In this sense, PROCR, an inhibitor receptor expressed in a subset of Th17 cells restrains their pathogenicity by regulating IL-1R and IL-23R expression. Dr. Kuchroo concluded “PROCR is a novel co-inhibitory molecule that co-varies with the co-inhibitory module and regulates induction of anti-tumor immunity”.

To understanding the crosstalk between Lipid Metabolism and Innate Immunity, **Steven BESINGER** (University of California, Los Angeles) showed the alterations lipids in infection and how the metabolic reprogramming works. In macrophages the lipid composition alteration is depending of the TLR activation: Pam3 high in 16:0 and Cholesterol; Poly(I:C) down in

16:0 and Cholesterol. However, when IFNAR signaling is knocked the differences between Pam3 vs Poly(I:C) disappear. In conclusion, IFNAR signaling inhibits transcription lipids synthesis genes and on the other hand STING change in cholesterol homeostasis. **Laurence TURKA** (Harvard University) showed the immune-metabolism of regulatory T-cells: the role of PTEN in activated Tregs, the primary lipid phosphatase in T cells that regulates PI3K activity. The next talk, **Jeff RATHMELL** (Vanderbilt University) explained how the metabolism dictates T-cell function. "Oncogenic signals promote aerobic glycolysis in T cells. Besides, each functional T-cell subset is metabolically distinct, with parallels to macrophages". Dr. Rathmell remarked the differences between effector T cells (Teff) and regulatory T cells (Treg) where "Teff increase and require glycolysis, while Treg preferentially use OXPHOS, but can increase glycolysis to proliferate. Altogether appropriate metabolic programs are required for the function of each T cell subset".

Laurance ZITVOGEL (Institut Gustave Roussy) entitled her talk "A new era of Immuno-oncology anticancer probiotics". She is one of the most relevant researchers in Microbiota and Cancer therapies showed interesting results such as "*Enterococcus hirae* is involved in the antitumor efficacy of cyclophosphamide" or "*Akkermansia muciniphila* is associated with longer survival PD-1 blockade". In addition, fecal composition influences the antitumor efficacy of anti-PD-1 antibody in avatar mice and the discovery of *E. hirae* in feces form Non-Small Cell Lung Cancer responders to PD-1 blockade. Finally, Dr. Zitvogel exposed "the combination of *E. hirae* + *A. muciniphila* is very efficient in antibiotics dysbiosis and the fecal microbiota transplant induced dysbiosis as a consequence restoring the anti-PD-1 antibody efficacy". **Thaddeus STAPPENBECK** (Washington University) asked the question: "How the

microbial metabolites affect on IFN signaling?". The metabolite desaminotyrosine (DAT) "flavonoids" enhances IFN activity *in vivo* to protect the virus Influenza. These results demonstrated "DAT induces ISG on macrophages and this protection from Influenza is IFNAR dependent (IFNAR^{-/-} DAT no protects the Influenza)".

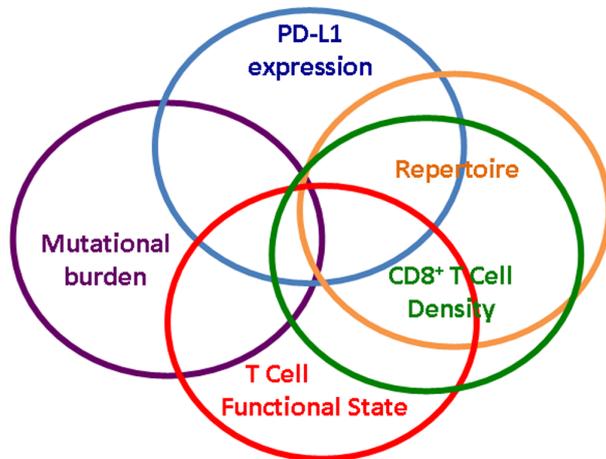
One of the most expectantly sections in the congress was cancer immunotherapy. The audience had the pleasure to learn the new insights and opportunities in Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy with two of the most relevant researcher in the field, **James ALLISON** (Anderson Cancer Center) and **Suzanne TOPALIAN** (Johns Hopkins University). Combinations with Ipilimumab plus Nivolumab are presented as the best combination in melanoma patients. Dr. Allison argued that "the therapeutic mechanisms of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 are distinct and these mechanisms are the same in highly immunogenic and poorly immunogenic tumor". Indeed, "these distinct mechanisms may explain why the combination of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 is so effective". Furthermore, "specific CD4 and CD8 T cell subtypes contribute to the therapeutic effects in both therapies and monitoring these subtypes rather than total CD4 or CD8 cells correlates better with outcome and may be much predictive of outcome". Then, Dr. Topalian talked about anti-PD-1 in Cancer Immunotherapy where she shown a paper in the *New England Journal*: "PD-1 blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-cell Carcinoma".

COMPLEX BIOMARKERS may be more highly productive of response to αPD-1/αPD-L1

αCTLA-4	αPD-1
Hard wired	Induced resistance
Target CD28 pathway	Target TCR pathway
Works during priming	Works on exhausted T cells
Expands clonal diversity	Does not expand clonal diversity
Primarily effects CD4 cells	Primarily effects CD8 T cells
Can move T cells into tumor	Does not move T cells into tumors
Responses often slow	Responses usually rapid
Adverse events relatively frequent	Adverse events less frequent
Disease recurrence after response rare	Disease recurrence after response significant

James Allison, PhD, MD, Anderson Cancer Center - FOGS2017

COMPLEX BIOMARKERS may be more highly productive of response to α PD-1/ α PD-L1



Multifactorial markers may be needed to guide combination therapy

Suzanne Topalian, MD, Johns Hopkins University - FOCIS2017

“TCR clonality in Merkel Cell Carcinoma TILs correlates with tumor viral status but not with the immune response”. Besides, “complex biomarkers may be more highly predictive of response to anti-PD-1/PD-L1”. Finally she concluded: “Multifactorial markers may be needed to guide combination therapy”.

Concerning Dendritic Cells (DC) in FOCIS congress, **Stefani SPRANGER** (Massachusetts Institute of Technology) showed “Tumor-residing Batf3-driven CD103⁺ DC are required for the recruitment of effector T cells”. **Nir HACOEN** (Harvard University) asked the audience “What are DC5?” “A new conventional DC subset distinct from CD11c⁺ and CD141⁺ DC and existing in a continuum of states, superior ability to induce T cell proliferation was the answer. Human DC5 may correspond to murine non-canonical CX3CR1⁺CD8a⁺cDCs (nc-cDCs) that express pDC and cDC signatures (e.g., CX3CR1, CD11c, and MHCII), do not produce IFN- α , and activate T cell proliferation”. Dr. Hacohen concluded

stating “DC5 contaminates the pDC gate at frequency of 6% and may confuse pDC functions. DC5 may correspond to previously noted human pDC subsets (e.g. CD2, CD5, AXL, CX3CR1, LYZ, and CD86)”.

General overview: The FOCIS meeting provides a complete overview in the Immunological world. Some of the most important clinician and research leaders inform about the latest breakthroughs in immune-mediated diseases such as Transplantation, Allergy, Autoimmunity and Cancer. This

short of meetings grant a general overview in Immunology, an important aspect to complete the training in the field.

Presentation of the work of the young investigators themselves in a special **FCE Fusion session** including a short oral plenary summary for some of these posters was an important part of the congress and took place throughout one entire morning. On the other hand, poster sessions were fun and provided networking opportunities with leading researchers.

Despite the FOCIS meeting having been celebrated in North America since the first edition, and also the traditional Advanced Course in Basic & Clinical Immunology, in recent last years, FOCIS offer a European Advanced Course in Basic & Clinical Immunology which will be celebrated in Prague in the middle of October 2017, to train specialists in the field of immunology, offering some travel grants to attend this meeting.



GETICA y la SEI, ejemplo de una fructífera colaboración



Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer
Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy



RAFAEL SIRERA

Departamento de Biotecnología
Universitat Politècnica de València

El pasado mes de marzo, se celebró en Sevilla el “III FORO DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL E INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER” organizado por el Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer (GETICA). Su sede fue el Edificio Expo, en la isla de la Cartuja, un entorno magnífico que la ciudad de Sevilla, tras la Exposición Universal del año 1992, está recuperando para su uso polivalente. Mi objetivo en estas líneas no es resumir lo que se vio en el foro, pues más que la presentación de novedades científicas la reunión tuvo una finalidad docente y formadora, sino del impacto que estos encuentros tienen en la SEI y sus socios.

Desde el año 2014 esta asociación científica sin ánimo de lucro contribuye a la formación de investigadores y de clínicos en el ámbito de las terapias inmunológicas en el cáncer. Aunque en su fundación los oncólogos médicos llevaron su liderato e impulso, una vez se puso en marcha GETICA, su continuidad ha sido completamente multidisciplinar, integradora y facilitadora con otras sociedades científicas y con otros grupos cooperativos como los que reúnen a patólogos, radioterapeutas, cirujanos, inmunólogos y farmacéuticos, entre otros. Pretende así ser la plataforma de interconexión entre todas las disciplinas que tienen por objeto el conocimiento de la respuesta inmune asociada al cáncer, su modulación terapéutica y su integración

III FORO de Inmunología Traslacional e Inmunoterapia del Cáncer

Sevilla, 9-11 de marzo de 2017

www.getica.org

Reunirnos a todos permite la colaboración entre nosotros, idear y participar en proyectos complejos que no podíamos abordar yendo solos, y tener el apoyo de la industria farmacéutica

en la práctica clínica. Un ejemplo plausible de su trascendencia es el importante patrocinio que tuvo el foro en la industria farmacéutica. Y a mi juicio lo están consiguiendo y además están ejerciendo un efecto muy beneficioso para la SEI y aquellos socios que trabajan en este ámbito. Reunirnos a todos permite la colaboración entre nosotros, idear y participar en proyectos complejos que no podíamos abordar yendo solos y tener el apoyo de la industria farmacéutica, algo crucial para poder crecer. Y algo muy importante, pertenecer al Grupo da empuje a socios que, por sus características intrínsecas, tienen posibilidades e influencias más limitadas y que se benefician de ir de la mano de otras sociedades más “posicionadas, potentes o relevantes”. Esta alianza está consiguiendo darnos visibilidad y seguir contribuyendo a la importancia que tiene la respuesta inmune en el control de la enfermedad tumoral, tanto participando en proyectos como ayudando en la formación de aquellos que necesitan refrescar conocimiento inmunológico. Tanto es así que tres miembros de su junta directiva son destacados e implicados socios de la SEI, a saber, Manel Juan, Ignacio Melero y José Ramón Regueiro.

Esta fue la tercera edición del foro y contó con los avales de la mayor parte de sociedades científicas e instituciones del ámbito (incluida la SEI) y además este año también colaboró la Sociedad Americana de Inmunoterapia del Cáncer (SITC). Como en foros anteriores el programa científico rebosaba calidad y contó con un extenso número de expertos destacados, tanto nacionales como internacionales para abordar las novedades más importantes en la inmunología e inmunoterapia del cáncer. Quiero resaltar que aproximadamente un tercio de los ponentes del foro eran socios de la SEI o investigadores formados en sus laboratorios. Y además, y de vital importancia para nuestro papel como formadores, el foro se abrió el día 9 de marzo con una jornada educacional previa para sentar las bases de la inmunoterapia a los no inmunólogos asistentes al foro. Además de la modulación de los puntos de control inmunológicos inhibidores o activadores y sus fármacos agonistas o antagonistas actuales

Aproximadamente un tercio de los ponentes del foro eran socios de la SEI o investigadores formados en sus laboratorios

y de futuro, en las conferencias pudimos diseccionar las masas heterotípicas y heterogéneas que son los tumores y el papel del estroma tumoral, sus infiltrados inmunológicos y la polarización de los macrófagos; se trató la muerte inmunogénica, las anomalías genéticas y epigenéticas y su impacto en la respuesta inmune y las características moleculares de

los tumores inflamados; se habló sobre la necesidad de encontrar útiles marcadores biológicos predictores de respuesta a la inmunoterapia y el papel de la microbiota en la modulación de la misma; en referencia al desarrollo de terapias hubo comunicaciones acerca de anticuerpos biespecíficos y multivalentes, y se presentaron las vacunas antitumorales más innovadoras y el papel que juegan las citocinas como moduladoras de respuesta; sobre la mesa estuvieron también las terapias celulares antitumorales con el uso de linfocitos T, NK y, por supuesto, los modificados genéticamente como CART. El foro finalizó el sábado día 11 de marzo dedicando este día a un

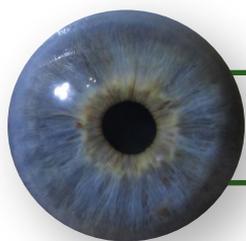
repasso del *state-of-the-art* de las inmunoterapias en cada tipo de tumor, desde el melanoma hasta los tumores ginecológicos, pasando por los de pulmón, urogenitales, digestivos, hematológicos, de cabeza y cuello, y de la mama.

En definitiva, los inmunólogos jugamos un papel muy importante, tanto científico como formador, en la nueva y prometedora estrategia terapéutica antitumoral; y para poder crecer es fundamental unir fuerzas e intereses con otros colegas del ámbito biomédico. GETICA como asociación y sus foros son una clara muestra de ello. Esperemos que este sea el inicio de una fructífera colaboración.



Puente de Triana, Sevilla (Foto: Africa Mayi Reyes, 2007; CC BY-ND 2.0).





Visión del autor

Coordinadores de sección: PEDRO RODA y DAVID SANCHO

Nat. Microbiol. 2: 1513-1522
1 noviembre 2017

CD81 association with SAMHD1 enhances HIV-1 reverse transcription by increasing dNTP levels

Vera Rocha-Perugini, Henar Suárez, Susana Álvarez, Soraya López-Martín, Gina M. Lenzi, Felipe Vences-Catalán, Shoshana Levy, Baek Kim, María A. Muñoz-Fernández, Francisco Sánchez-Madrid & María Yáñez-Mó

En este proceloso mundo de la ciencia actual, en el que impera la traslacionalidad impuesta por unas agencias financiadoras cortoplacistas, me satisface poder dar ejemplo de cómo la ciencia más básica puede contribuir a avances en biomedicina, que una estrategia más directa, por previsible, es difícil que logre. Nuestro grupo estudia plataformas adherentes de la membrana plasmática formadas por proteínas denominadas tetraspaninas, que, aunque fundamentales y presentes en todas las células, no son muy conocidas. Debido a su papel en la adhesión celular, estas proteínas transmembrana están implicadas en muchos fenómenos biológicos relevantes: invasión tumoral y metástasis, activación del sistema inmune e inflamación, fibrosis, etc. Además, distintos patógenos utilizan estas plataformas como vía de entrada en la célula o en pasos posteriores de la infección.

Nuestro interés en aspectos básicos de la biología de la célula nos llevó a realizar un mapa de las interacciones de una de estas tetraspaninas: la CD81. De forma inesperada, encontramos una interacción muy específica con la proteína celular SAMHD1, un factor de restricción del VIH. A partir de este dato y utilizando herramientas anticrisis tales como imaginación, unos estupendos colaboradores (Vera Rocha-Perugini, experta viróloga del grupo del gran Francisco Sánchez-Madrid; Susana Álvarez, del grupo de referencia en HIV de María Ángeles Muñoz; y otros colaboradores a nivel internacional), mucho tesón de una generación de jóvenes científicas altamente preparadas y con pocas esperanzas de una carrera científica en nuestro país (Henar Suárez y Soraya López-Martín) y una batería de herramientas generadas a lo largo de los años, hemos conseguido demostrar que la proteína CD81 actúa, en las etapas tempranas de la infección, como un aliado del virus. Si se sobreexpresa

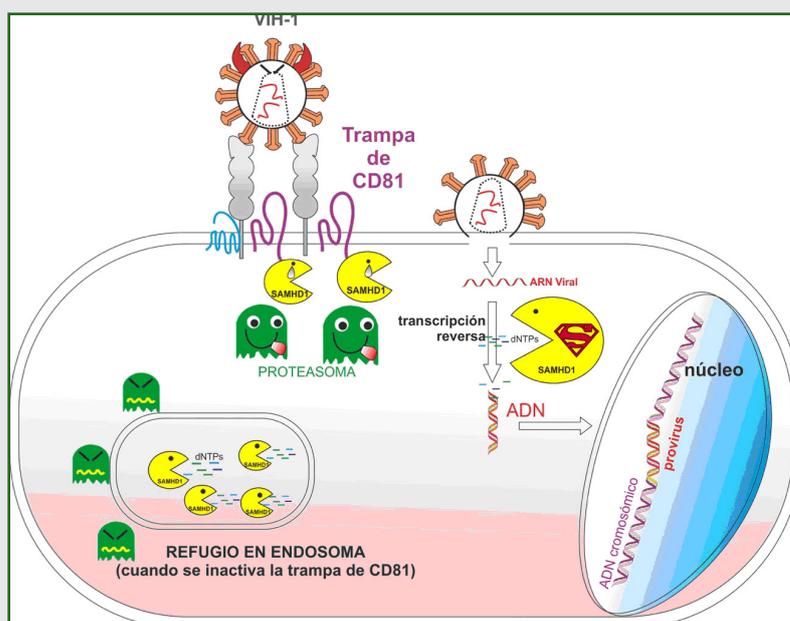


Figura elaborada con la colaboración de Miguel Vicente-Manzanares (Hospital de la Princesa, UAM).

CD81 en la célula, aumenta la retrotranscripción del virus; y si se reducen los niveles de CD81, disminuye la infección. La tetraspanina CD81 regula la degradación de SAMHD1, que a su vez, mediante su actividad hidrolasa de desoxinucleótidos trifosfato (dNTP), regula la disponibilidad de estos últimos en la célula. A nivel terapéutico, hemos demostrado en modelos celulares que el uso de péptidos bloqueantes de CD81 inhibe la infección viral. La traslación desde el lado oscuro de la ciencia básica.



Henar Suarez, María Yáñez-Mó y Vera Rocha-Perugini.



Por **MARÍA YÁÑEZ-MÓ**. Departamento de Biología Celular e Inmunología, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM), Madrid.

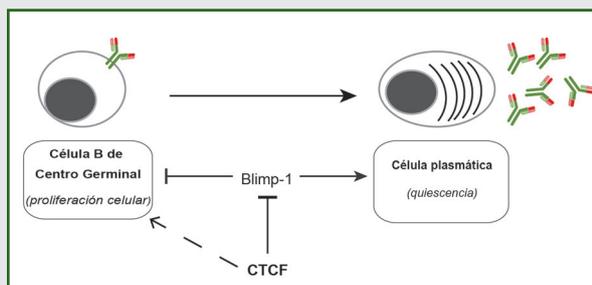
CTCF orchestrates the germinal centre transcriptional program and prevents premature plasma cell differentiation

Arantxa Pérez-García, Ester Marina-Zárate, Ángel F. Álvarez-Prado, Jose M. Ligos, Niels Galjart & Almudena R. Ramiro.

El proceso fundamental de generación de anticuerpos por los linfocitos B ocurre en los llamados *centros germinales* (CG), unas microestructuras de los órganos linfoides secundarios. Allí, los genes de las inmunoglobulinas de estas células sufren pequeñas modificaciones que permiten respuestas inmunes más eficientes y especializadas, y allí terminan diferenciándose los linfocitos B a células plasmáticas (CP) secretoras de anticuerpos de alta afinidad, o a linfocitos B de memoria.

La formación del CG requiere que los linfocitos B ejecuten un programa transcripcional complejo que les permite dividirse intensamente, modificar los genes de anticuerpos y sufrir procesos de selección que inducen la propia muerte celular o su supervivencia; por otra parte, cumplido este programa, las células B pueden diferenciarse a CP, que ya no proliferan, sino que secretan grandes cantidades de anticuerpos. Estas dos transiciones se coordinan por dos represores transcripcionales llamados Bcl-6, regulador esencial del CG, y Blimp-1, que regula el programa transcripcional de las CP.

La proteína CTCF es un remodelador de la cromatina que puede regular la expresión génica generando lazos en el ADN que aproximan físicamente regiones muy distantes. Se investigó el papel del CTCF en el programa de diferenciación del CG utilizando ratones modificados genéticamente en los que esta proteína se elimina específicamente en linfocitos B de CG.



CTCF actúa controlando directamente a *Blimp-1* y a otros genes que regulan el programa transcripcional del centro germinal previniendo una transición temprana del linfocito B hacia célula plasmática (Figura elaborada por Arantxa Pérez-García).

En ausencia de CTCF, los ratones son incapaces de desarrollar CG en respuesta a la inmunización. Los resultados obtenidos en ensayos *in vitro* y mediante técnicas de secuenciación masiva de RNA demuestran que los linfocitos B deficientes en CTCF tienen su programa transcripcional profundamente alterado, de manera que muchos de sus genes no se expresan como sería esperable en células B de CG, sino que, por el contrario, se asemejan más a los de las CP. Se observó que el regulador Blimp-1 se expresa prematuramente, que las células no proliferan de forma normal y que secretan inmunoglobulinas anticipadamente.

En conjunto, los resultados revelan una función esencial del CTCF orquestando los cambios transcripcionales de la diferenciación terminal del linfocito B y contribuyen a entender mejor los mecanismos que regulan la respuesta inmune.



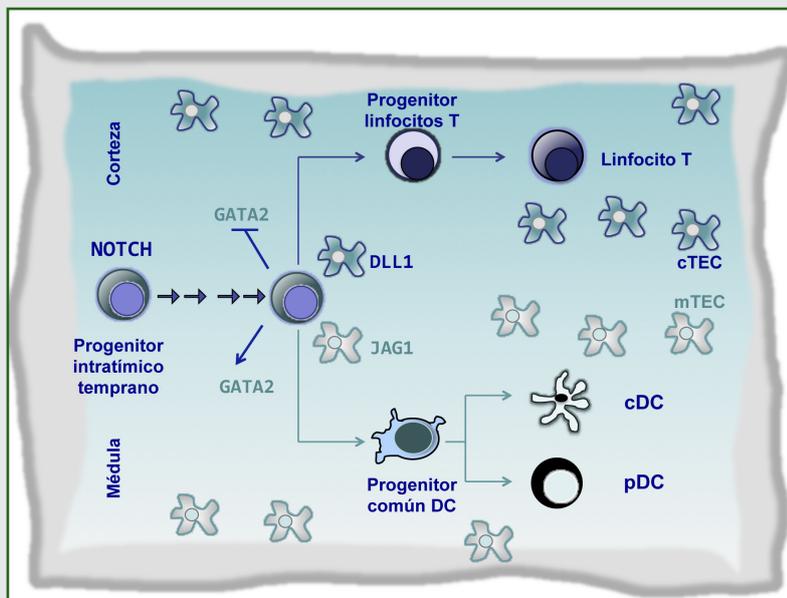
Por ARANTXA PÉREZ-GARCÍA Y ESTER MARINA-ZÁRATE. Biología de linfocitos B, Área de Fisiopatología Vascul. Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III. Madrid.



Spatially restricted JAG1-Notch signaling in human thymus provides suitable DC developmental niches

Enrique Martín-Gayo, Sara González-García, María J. García-León, Alba Murcia-Ceballos, Juan Alcain, Marina García-Peydró, Luis Allende, Belén de Andrés, María L. Gaspar & María L. Toribio.

Las células dendríticas (DC) son células del sistema inmunitario originadas en la médula ósea y especializadas en presentar antígenos en los órganos periféricos. No obstante, se han identificado DC residentes en el timo, el órgano hematopoyético encargado de la producción de los linfocitos T. Las DC intratímicas son cruciales para la educación de los linfocitos T y el establecimiento de la tolerancia central que impide la autoinmunidad, pero su origen continúa siendo objeto de debate. Nuestro grupo y otros han sugerido que al menos parte de estas DC se generan *in situ* a partir de los progenitores intratímicos más tempranos (ETP), aunque se desconoce cómo estos ETP escapan a las señales del microambiente tímico que inducen la generación de los linfocitos T.



Los progenitores intratímicos tempranos (ETP) procedentes de la médula ósea expresan receptores NOTCH. La interacción de NOTCH con los ligandos JAG1, expresados por las células epiteliales tímicas (TEC) de la médula, induce un programa madurativo mieloide dependiente del factor de transcripción GATA2, que determina la generación de un progenitor común de células dendríticas convencionales (cDC) y plasmacitoides (pDC). Cuando NOTCH interacciona con ligandos de la familia Delta-like, como DLL1, expresados por las TEC de la corteza tímica, se inhibe la expresión de GATA2, induciéndose la generación de linfocitos T a expensas de las células dendríticas (Figura elaborada por Sara González García).

Utilizando cultivos primarios clonales, ensayos *in vivo* en ratones inmunodeficientes y técnicas de citometría de flujo y microscopía confocal de rastreo, nuestro trabajo demuestra que los ETP que generan los linfocitos T humanos también son capaces de generar un progenitor mielóide que produce DC convencionales y plasmacitoides cuando reciben señales específicas del nicho intratímico en el que se localizan. Este nicho se restringe al epitelio medular del timo, donde la expresión selectiva del ligando JAG1 de la familia NOTCH es esencial en la generación de las DC. Así, los ETP que escapan a la fuerte señalización de NOTCH inducida por ligandos como DLL1 y DLL4 en la corteza tímica y luego interactúan con JAG1, inician un programa madurativo mielóide dependiente del factor de transcripción GATA2. Por el contrario, los ligandos DLL, inhiben la expresión de GATA2 e inducen la generación de linfocitos T a expensas de las DC. La identificación de precursores intratímicos de DC en distintas etapas madurativas proporciona evidencia directa de la función del timo humano como órgano hematopoyético de las DC.



Por ENRIQUE MARTÍN-GAYO. Instituto Ragon del Hospital General de Massachusetts (MGH)- Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT)- Escuela de Medicina de Harvard; Boston, Massachusetts (EE. UU.). SARA GONZÁLEZ-GARCÍA. Departamento de Biología Celular e Inmunología, Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM), Madrid.



Enhanced anti-tumor immunity requires the interplay between resident and circulating memory CD8⁺ T cells

Michel Enamorado, Salvador Iborra, Elena Priego, Francisco J. Cueto, Juan A. Quintana, Sarai Martínez-Cano, Ernesto Mejías-Pérez, Mariano Esteban, Ignacio Melero, Andrés Hidalgo & David Sancho.

Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos de memoria constituyen una alternativa para la inmunoterapia contra tumores. Mediante diferentes métodos de vacunación hemos obtenido linfocitos T de memoria que circulan entre la sangre y los tejidos, o linfocitos T de memoria que residen en los tejidos y no recirculan. Los linfocitos T citotóxicos de memoria residente en tejidos son más eficientes en la lucha contra reinfecciones virales, pero su contribución a la inmunidad antitumoral se desconoce hasta ahora.

En este estudio hemos comparado la eficiencia antitumoral de ambos

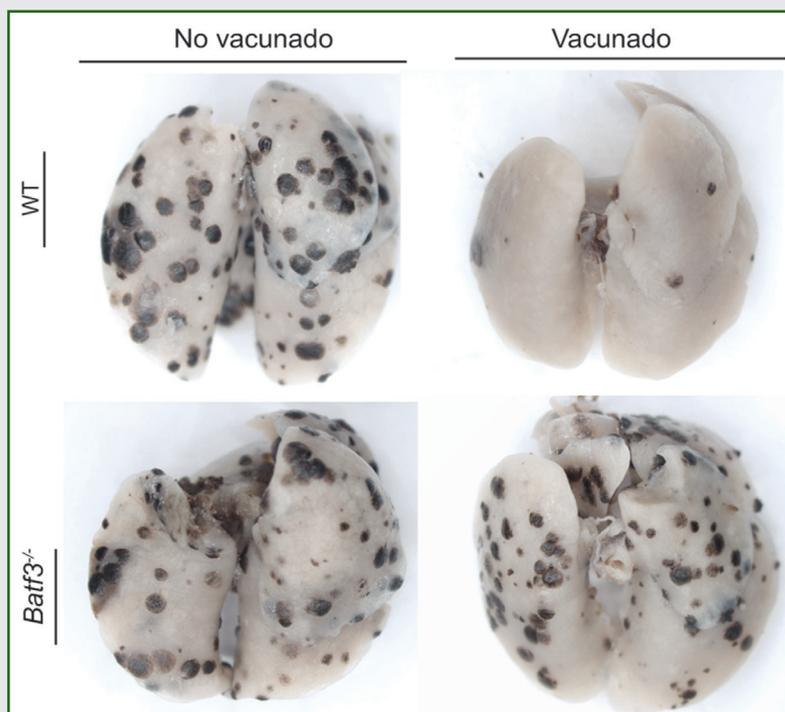


Imagen de pulmones con metástasis en ratones silvestres (WT) y deficientes en células dendríticas DC1 (*Batf3^{-/-}*), que demuestra que las células dendríticas DC1 son necesarias para la eficiencia de la inmunoterapia del cáncer tras vacunación con antígenos tumorales (Figura elaborada por el autor).

tipos de linfocitos T de memoria: circulante y residente. Y hemos encontrado que existe una colaboración entre ambos tipos de memoria con el fin de obtener una respuesta óptima. La memoria residente genera un estado de alerta que atrae y reactiva a la memoria circulante, induciendo una respuesta inmunitaria más rápida y efectiva.

Otro método que se utiliza para la inmunoterapia del cáncer en pacientes es la transferencia adoptiva de linfocitos T específicos contra tumores. Nuestros datos demuestran que los linfocitos T CD8⁺ de memoria circulante se transforman en linfocitos T CD8⁺ de memoria residente en situaciones de infección y también en un contexto tumoral. Además, la transferencia de estos linfocitos en combinación con una de las estrategias actuales usadas en clínica, que utiliza el anticuerpo frente al receptor PD-1 para reactivar la respuesta antitumoral del linfocito T, aumenta la eficacia de la inmunoterapia. Asimismo, hemos encontrado que el subtipo DC1 de células dendríticas es necesario para reactivar la respuesta antitumoral de dichos linfocitos.

En conclusión, este estudio sugiere que una respuesta inmunitaria óptima frente a los tumores requiere la generación tanto de memoria circulante como residente, que se pueden reactivar con los tratamientos actuales de inmunoterapia, y que esa reactivación requiere células dendríticas DC1. La inmunoterapia del cáncer podría ser un tratamiento efectivo no solo para los tumores primarios, sino también para evitar las recaídas y la metástasis.



Por NERIS MICHEL ENAMORADO ESCALONA. Departamento de Biología Vascul y de la Inflamación, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid.



Altered marginal zone and innate-like B cells in aged senescence-accelerated SAMP8 mice with defective IgG1 responses

Isabel Cortegano, Mercedes Rodríguez, Isabel Martín, María Carmen Prado, Carolina Ruiz, Rafael Hortigüela, Mario Alía, Marçal Vilar, Helena Mira, Eva Cano, Mercedes Domínguez, Belén de Andrés & María Luisa Gaspar.

Durante la vejez, el sistema inmunitario sufre múltiples alteraciones, promoviendo un estado pro-inflamatorio con una mayor susceptibilidad frente a infecciones y una menor respuesta frente a vacunas.

En este trabajo hemos analizado cómo se ven afectadas las diferentes poblaciones de linfocitos B durante la senescencia asociada a la edad. Para ello, hemos utilizado el modelo animal de senescencia acelerada en los ratones SAMP8 (10 meses de edad), en comparación con los ratones SAMR1 (ratones resistentes a la senescencia). En los animales SAMP8, aumenta el porcentaje de células B totales y este aumento se produce fundamentalmente por un incremento en las poblaciones ABC (*Age-associated B Cells*) y B1-Rel (población de linfocitos B relacionada con las respuestas pseudoinnatas), mayoritariamente en la fracción IgD- de células maduras. Asimismo, también se observa una disminución drástica de la población de los linfocitos B de la zona marginal (B-MZ). Los niveles de inmunoglobulinas séricas IgG (IgG₁, IgG_{2a} e IgG_{2b}) se encuentran severamente afectados, mientras que los niveles de IgM y el número de células plasmáticas totales CD138⁺ no cambian entre ambas cepas. El análisis de genes implicados en la diferenciación B, muestra un patrón alterado de diferenciación de los linfocitos B1-Rel en los ratones SAMP8. La práctica desaparición de los B-MZ se encuentra asociada a fenómenos de apoptosis en momentos previos de la vida

adulta en los ratones SAMP8. Por otro lado, tanto los linfocitos B1-Rel como los linfocitos ABC cuentan con tasas elevadas de proliferación *in vivo* (experimentos Edu) así como expresión del BAFF-R (receptor del factor activador de linfocitos B perteneciente a la familia TNF) y del TACI (activador transmembrana e interactor del modulador de calcio y ligando de ciclofilina [CAML]), lo cual favorece su acumulación durante la vejez. El análisis por inmunofluorescencia de los folículos primarios en los animales SAMP8 viejos, muestra una clara desorganización de la banda del MOMA (macrófagos metalofílicos que delimitan la zona marginal). Por último, los experimentos *in vitro* e *in vivo* utilizando LPS, mostraron una respuesta deficiente en los animales SAMP8, en términos de celularidad y de producción de IgG1.

En resumen, todos estos datos demuestran que, en este modelo de senescencia, se produce una importante alteración en diferentes subpoblaciones linfoides B del bazo, modificando su distribución y localización, junto con una deficiente respuesta inmunitaria.

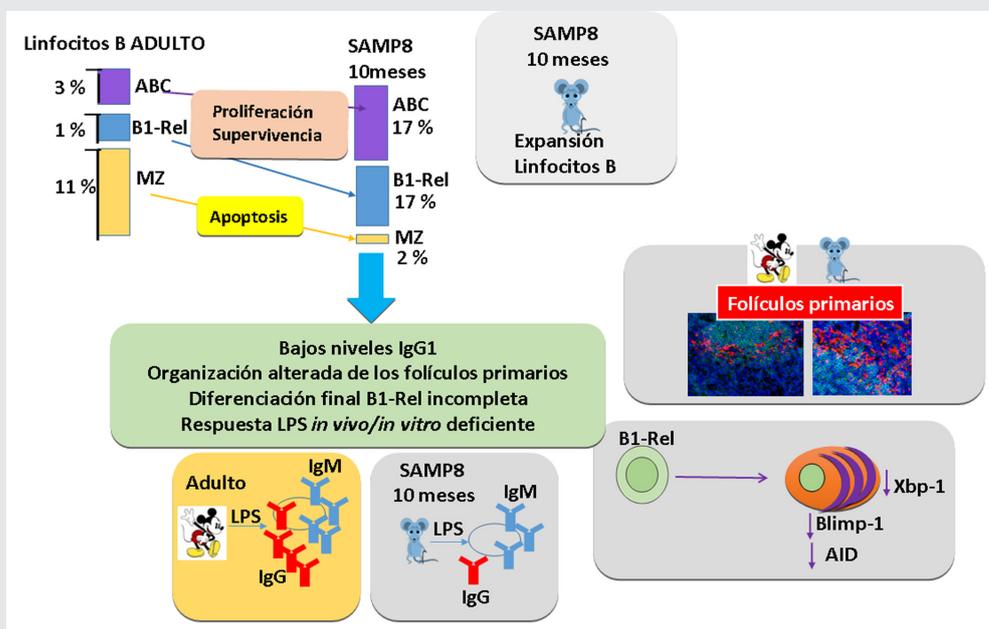


Figura elaborada por Isabel Cortegano.



Por ISABEL CORTEGANO. Laboratorio Inmunobiología. Área Inmunología. Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III (Madrid).



Aproximación diagnóstica de la respuesta a vacunas en inmunodeficiencias



LUZ YADIRA BRAVO GALLEGO (1), ANTONIO FERREIRA CERDÁN, EDUARDO LÓPEZ-GRANADOS (2) Y REBECA RODRÍGUEZ PENA

Inmunología, Hospital Universitario La Paz Madrid.

La evaluación de la producción de anticuerpos específicos es una herramienta fundamental en la aproximación diagnóstica de muchas de las inmunodeficiencias primarias (IDP) humorales y secundarias^[1,2]. En algunos casos, como en pacientes con agammaglobulinemia, la medición de la respuesta específica a anticuerpos no sería, en principio, necesaria.

Según el tipo de antígeno (proteico o polisacárido), la estimulación realizada al sistema inmunológico para producir anticuerpos es diferente (dependiente o independiente de linfocitos T, respectivamente); por tanto, es importante su determinación desde el punto de vista clínico^[2].

A pesar de que el estudio de respuesta a vacunas es rutinario, se deben tener en cuenta múltiples variables como el tipo de antígenos o vacunas a utilizar, el modo de administración, o cómo medir su respuesta e interpretar dichos resultados en contextos clínicos complejos. En consecuencia, la aproximación diagnóstica de la respuesta a vacunas puede en ocasiones generarnos más dudas que certezas^[2].

¿Cuáles son los antígenos utilizados?

Antígenos proteicos: la respuesta frente a antígenos proteicos se realiza habitualmente con la determinación de niveles de anticuerpos específicos frente a toxoide tetánico y diftérico. Las vacunas disponibles en nuestro medio son: Hexavalente (tétanos, difteria, tosferina, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis y hepatitis B), Pentavalente (tétanos, difteria, tosferina, *H. influenzae* tipo b y polio), DTPa (difteria, tétanos y tosferina de baja carga), Tdpa (Tétanos, difteria baja carga y tosferina baja carga), Td (tétanos y difteria baja carga). La vacuna Td es la utilizada habitualmente para medir la respuesta vacunal frente a antígenos proteicos. En algunos pacientes respondedores será suficiente con una única dosis de recuerdo, mientras que en otros se podría precisar una pauta completa, si no responden a la primera dosis. En algunos pacientes respondedores es importante evaluar que los niveles de anticuerpos se mantienen en el tiempo.

Antígenos polisacáridos: aunque clásicamente en in-

dividuos mayores de dos años se ha realizado mediante la determinación de niveles de anticuerpos específicos frente a antígenos polisacáridos capsulares del neumococo (Pneumovax[®]23), la utilización de vacunas conjugadas que unen un polisacárido capsular con una proteína transportadora para inducir una respuesta inmune T-dependiente, está cambiando la forma de estudiar la respuesta a antígenos polisacáridos, sobre todo en la población más joven. Dado que en el calendario vacunal infantil actual se administran tres vacunas conjugadas frente a neumococo, *H. influenzae* tipo B (polisacárido capsular polirribosil ribitol fosfato, PRP) y meningococo, una respuesta a vacunas conjugadas frente a los polisacáridos específicos de estos tres gérmenes, se consideraría una respuesta a antígenos proteicos.

Por este motivo, en los últimos años se han realizado estudios sobre la utilidad de la medición de anticuerpos frente al polisacárido capsular Vi de *Salmonella typhi* (Typhim Vi[®]), aunque sólo existen datos en población adulta.

Hay que recordar que las vacunas polisacáridas no se deben administrar antes de los 2 años de edad.

Otro indicador útil de la respuesta a antígenos polisacáridos es la cuantificación de las isohemaglutininas séricas (IHS). Las IHS son anticuerpos frente a los grupos sanguíneos ABO, que se producen en respuesta a antígenos polisacáridos de la flora intestinal (títulos $\geq 1:16$ son adecuados) y tienen reactividad cruzada con los oligosacáridos de los hematíes.

¿Cómo se realiza e interpreta la respuesta posvacunal?

La respuesta a vacunas se realiza mediante la medición basal o previa a la vacunación de los niveles de anticuerpos específicos y de los niveles posvacunales 4 semanas después de la misma [véase figura].

Existen diferentes kits comerciales de ELISA para la cuantificación de anticuerpos de tipo IgG frente a los antígenos vacunales (VaccZyme[™] Tetanus Toxoid IgG EIA Kit, VaccZyme[™] Diphtheria Toxoid IgG EIA Kit, VaccZyme[™] Anti-PCP IgG EIA y VaccZyme[™]



Algoritmo diagnóstico de la respuesta a vacunas. *No respuesta: se recomienda administrar una nueva dosis de la vacuna (*booster*); †Thyphim Vi®: estudios realizados en mayores de 18 años (Figura elaborada por los autores).

Anti-*S. typhi* Vi human IgG EIA, The Binding Site Group Ltd.).

La respuesta posvacunal se mide mediante la ratio entre los niveles de anticuerpos específicos pre y posvacunales. En términos generales, una adecuada respuesta para los antígenos proteicos correspondería a una ratio de 4^[1] y para antígenos polisacáridos de 2-4^[3,4]. Cuando la respuesta posvacunal es inadecuada, habitualmente se administra una nueva dosis de dicha vacunación (*booster*, refuerzo), para comprobar si definitivamente hay respuesta o no^[2].

Respuesta posvacunal frente a vacuna polisacárida neumocócica 23 valente: se considera una respuesta adecuada cuando la ratio de títulos pre-posvacunales es mayor a 3-4. Los rangos de concentración considerados como protectores por serotipo varían entre 1-1,5 µg/mL, y dependen del método utilizado. Si el análisis se realiza por serotipo, también es importante valorar el porcentaje de respuesta a los serotipos examinados: en niños entre

2 y 5 años, se considera una respuesta adecuada si es >50 % de los serotipos y en mayores de 6 años y adultos si es >70 % de los serotipos^[4]. El análisis por serotipo no está actualmente disponible de forma rutinaria.

Respuesta posvacunal frente a vacuna polisacárida antitífoida: la ratio de respuesta adecuada en los estudios realizados está entre 2-3^[3,5]. Al ser un antígeno nuevo para la mayoría de la población europea y norteamericana, supone una nueva herramienta útil para la aproximación diagnóstica de la respuesta a antígenos polisacáridos. Además, actualmente, es la única respuesta válida para evaluar respuesta vacunal en pacientes que estén en tratamiento con gammaglobulina intravenosa o subcutánea, debido a que los distintos preparados no presentan anticuerpos específicos frente a *S. typhi* detectables^[5].

En pacientes con títulos prevacunales elevados, los ratios de seroconversión son menores (1-2).

REFERENCIAS

¹ Bonilla, F. *et al.* (2015). "Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency". *J. Allergy. Clin. Immunol.* **136**: 1186-1205.

² Orange, J. S. *et al.* (2012). "Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology". *J. Allergy. Clin. Immunol.* **130**: S1-24.

³ Sánchez-Ramón, S. *et al.* (2016). "Multicenter study for the evaluation of the antibody response against salmonella typhi Vi vaccination (EMPATHY)

for the diagnosis of Anti-polysaccharide antibody production deficiency in patients with primary immunodeficiency". *Clinical Immunology.* **169**: 80-84.

⁴ Daly, T. M. y Hill, H. R. (2015). "Use and Clinical Interpretation of Pneumococcal Antibody Measurements in the Evaluation of Humoral Immune Function". *Clin. Vaccine. Immunol.* **22**: 148-152.

⁵ Bausch-Jurken, M. T. *et al.* (2017). "The Use of Salmonella Typhim Vaccine to Diagnose Antibody Deficiency". *J. Clin. Immunol.* **37**: 427-433.

T 2017

A

L

L

E

R

E

S

de Formación

Metodología en autoinmunidad y algoritmos de trabajo: anticuerpos antinucleares y sus especificidades

Resumen del Taller de formación en Autoinmunidad impartido durante el pasado Congreso de la Sociedad Española de Inmunología (25-27 mayo, Zaragoza). Durante la exposición se realizaron preguntas a la audiencia referentes a su metodología de trabajo, cuyos resultados estadísticos se mencionan en el artículo.

Introducción

La detección y cuantificación de autoanticuerpos es muy diferente a la medición de parámetros bioquímicos. La respuesta inmune es distinta en cada individuo, pudiendo existir varios enfermos con la misma patología autoinmune y distintos perfiles de autoanticuerpos. Además, la respuesta inmune es policlonal y el perfil de autoanticuerpos puede cambiar con el curso de la enfermedad, pues, una vez rota la tolerancia, aumenta la predisposición a sintetizar nuevos autoanticuerpos.

Existen diversas causas que van a condicionar las diferencias entre los ensayos o metodologías utilizadas en el laboratorio de autoinmunidad. La conformación de los epítomos es muy importante y debe preservarse en el método que se esté utilizando. Otro factor a tener en cuenta es la presencia de reacciones cruzadas entre diferentes autoantígenos relacionados con enfermedades autoinmunes o con otros antígenos de agentes infecciosos.

Metodología en el laboratorio de autoinmunidad

Todos los métodos utilizados en el

SUSANA LÓPEZ SAÑUDO¹, IRENE FERNÁNDEZ ALONSO²
Y LUIS FERNÁNDEZ PEREIRA²

¹Werfen, Diagnostic solutions for live, Línea de Autoinmunidad.
Hospitalet de Llobregat, Barcelona

²Laboratorio de Inmunología y Genética Molecular.
Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

laboratorio de autoinmunidad son métodos de inmunoensayo (basados en el reconocimiento antígeno-anticuerpo):

- IFI (Inmunofluorescencia Indirecta) o IFA (*ImmunoFluorescence Assay*).
- EIA (*Enzyme ImmunoAssay*): ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), FEIA (*Fluoro-Enzyme ImmunoAssay*) e inmunoblot.
- CIA (*Chemiluminescence ImmunoAssay*) o CLIA (*ChemiLuminescence ImmunoAssay*)
- Técnicas multiplex.

Los laboratorios de autoinmunidad utilizan varios de estos métodos y los facultativos deben ser conscientes de que pueden existir discrepancias.

En la [figura 1](#) podemos ver el rango de medida de

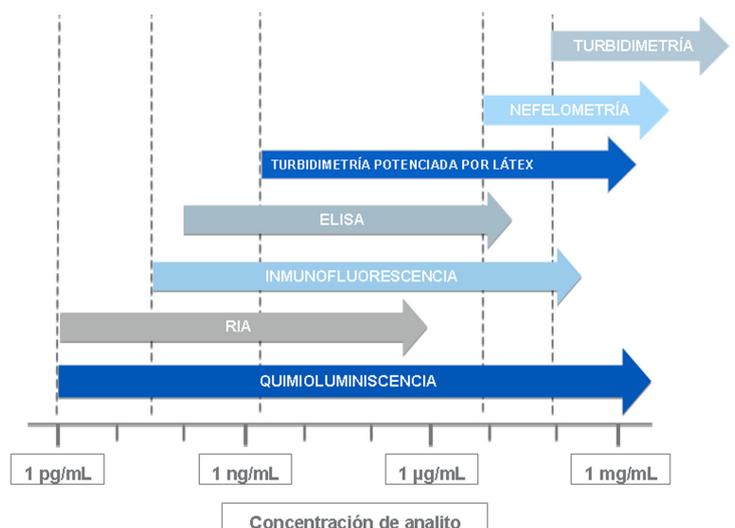


Figura 1. Rango de medida de diferentes tipos de inmunoensayos. (Figura modificada del original de David Giles, Manager del Departamento de Quimioluminiscencia de I+D. Biokit, Werfen).

diferentes tipos de inmunoensayos, algunos utilizados en el laboratorio de autoinmunidad.

Los diferentes métodos de inmunoensayo se diferencian en:

- Soporte al que se une el antígeno.
- Compuesto unido al conjugado.

El antígeno está en un portaobjetos, en el caso de la IFI; pocillo de una microplaca en el ELISA; membrana de nitrocelulosa en el inmunoblot; CAP de celulosa en el FEIA; partícula paramagnética en la CIA; y microesfera en las técnicas multiplex. Respecto al conjugado, en todos los casos es una anti-inmunoglobulina humana (IgG, IgA, IgM) unida al fluorocromo FITC en la IFI, a una enzima en el EIA (fosfatasa alcalina/ peroxidasa para ELISA e inmunoblot, y β -galactosidasa para el FEIA), a un compuesto quimioluminiscente en la CIA, o a un fluorocromo en las técnicas multiplex.

La IFI es una técnica sencilla en la que, durante la primera incubación, el suero diluido del paciente se incuba en los portaobjetos. Posteriormente hay un lavado para eliminar lo que no se ha unido, incubación con el conjugado, último lavado y visualización al microscopio de fluorescencia. Es conveniente incluir controles para verificar que la técnica ha transcurrido correctamente.

Respecto al ELISA, en autoinmunidad se utilizan varios tipos (indirecto, sándwich o de captura y competitivo). La enzima del conjugado cataliza

una reacción en la que el sustrato se convierte en un producto coloreado soluble, cuya densidad óptica (DO) se mide en el espectrofotómetro del analizador. En cada sesión hay que hacer una curva de calibración. Actualmente, todos los analizadores automáticos realizan la técnica y calculan los resultados.

En el caso del FEIA, la enzima del conjugado cataliza una reacción, generándose un producto fluorescente que se cuantifica en el fluorímetro del analizador. La calibración es estable 28 días.

En el **inmunoblot** el producto de la reacción es insoluble y precipita en la membrana de nitrocelulosa.

En la CIA, el conjugado lleva unido un compuesto quimioluminiscente que, al reaccionar con los activadores, produce emisión de luz que se cuantifica en el luminómetro del equipo. La calibración es estable varias semanas o por lote de reactivo^[1].

Respecto a las **técnicas multiplex**, las microesferas llevan diferentes proporciones de dos fluorocromos que determinan el tipo de partícula. El tercer fluorocromo va unido al conjugado y mediante dos láseres se detecta el tipo de partícula y se cuantifica. La calibración es estable varias semanas.

Cribado de anticuerpos antinucleares

Aunque la comunidad científica generalmente habla de anticuerpos antinucleares (ANA), todos somos conscientes de que nos referimos a

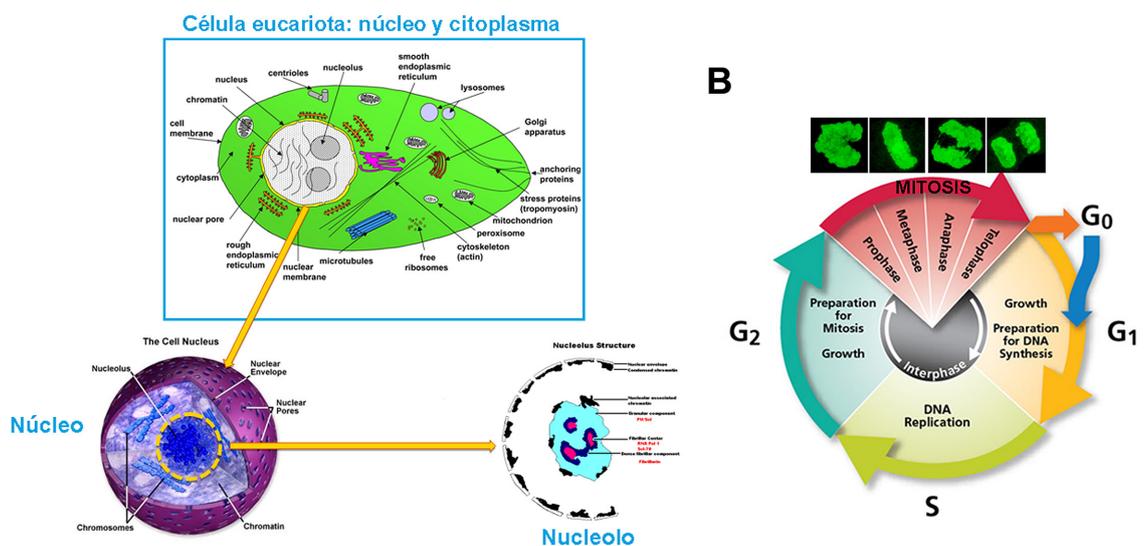


Figura 2. Concepto de anticuerpos anticelulares: núcleo, citoplasma y mitóticos [Figura combinada de: imagen de la célula, del Atlas of Hep-2 patterns, 3ª edición. A. R. Bradwell y R. G. Hugues, 2007; imagen del núcleo, suministrada por Susan Coople, Inova Diagnostics (micro.magnet.fsu.edu); e imagen del nucléolo, de Fluorescent ANAs and beyond!, Carol Pebbles, Inova Diagnostics, 2009]. **Figura 2B. Variación del patrón durante la mitosis** [Figura combinada de imagen del ciclo celular, suministrada por Susan Coople, Inova Diagnostics (Bdbiosciences.com) modificada con las imágenes IFA de cada etapa del ciclo celular.

anticuerpos anticelulares (núcleo, citoplasma y mitóticos, véase figura 2) [2].

Para el cribado de ANA se utiliza la IFI y los inmunoensayos en fase sólida (ELISA, FEIA, CIA y multiplex)., Consultados 71 de los facultativos presentes respecto al método de cribado de ANA utilizado, los resultados porcentuales fueron:

- El 69 %: IFI
- El 18,31 %: diferentes métodos en función del peticionario
- El 7,04 %: multiplex
- El 5,63 %: ELISA/FEIA o CIA.

Cribado de ANA por IFI

La IFI sobre células HEp-2 (células epiteliales procedentes de un laringioma humano) es el método gold standard recomendado por la ACR [3] (American College of Rheumatology) para el cribado de ANA. Según las últimas recomendaciones internacionales [2], si se utilizan otros métodos alternativos se debe tener en cuenta la posibilidad de falsos negativos y positivos. En caso de elevada sospecha clínica, aunque el método alternativo sea negativo, se deberá realizar la IFI. En el informe de resultados se debe indicar el método utilizado. Los métodos basados en una mezcla de antígenos específicos no deberán nunca denominarse ANA Screen.

Las células HEp-2 representan un sustrato ideal para la identificación de ANA: células aisladas en monocapa, grandes núcleos y nucléolos, y todos los estadios del ciclo celular. Contienen más de 150 antígenos en su conformación nativa. El ICAP (International Consensus on ANA Patterns) describió 28 patrones de fluorescencia que se pueden visualizar en estas células [4]. Una de las novedades de esta clasificación es la inclusión del patrón granular fino denso (*dense fine speckled*) como un patrón con entidad propia (granulares y nivel competente). El autoantígeno es el factor de crecimiento derivado de epitelio de cristalino (LEDGF, 70 KDa), y la especificidad se denomina DFS70. Las conclusiones de la bibliografía más reciente indican que su identificación al microscopio es compleja (confirmación por métodos alternativos) y que su presencia aislada es muy baja en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo [5]. En el 4th International Consensus on ANA Patterns (ICAP) Workshop que tuvo

lugar en el reciente 13th Dresden Symposium on Autoantibodies (25-30 de septiembre 2017) se han incluido dos nuevos patrones (AC-0 y AC-29), por lo que en total son 29 patrones y el negativo [Figura 3]:

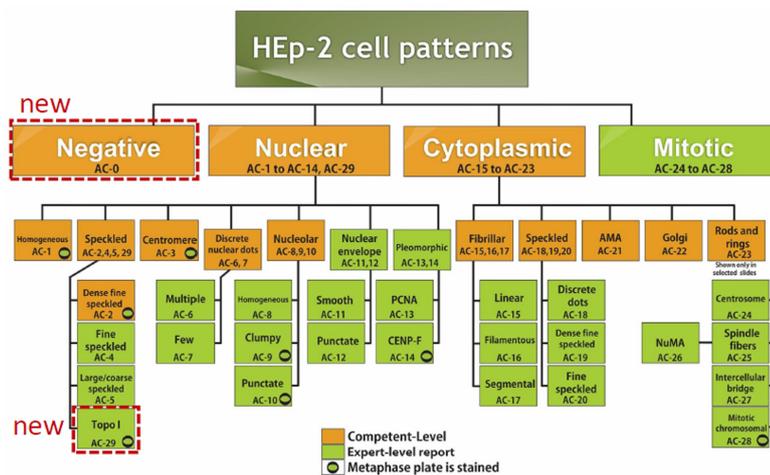


Figura 3. Patrones en HEp-2 según el IV Workshop del ICAP. Patrón negativo y patrones nucleares, citoplasmáticos y mitóticos en dos niveles (competente y experto) (Modificado de © 2015 Chan, E. K. L. et al. "Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015". *Front. Immunol* 6: Article 412; CC BY).

Sobre la nueva nomenclatura, han opinado 63 facultativos:

- El 46,03 %: no ha incorporado la nueva nomenclatura pero tiene intención de hacerlo
- El 23,81 %: está en proceso de cambiar a la nueva nomenclatura
- El 15,87 %: ya ha adoptado la nueva nomenclatura
- El 14,29 %: no tiene intención de cambiar a la nueva nomenclatura.

La IFI ofrece muchas ventajas (sensibilidad, reproducibilidad, fácil realización, económico) y algunas desventajas (estandarización, subjetividad, personal especializado). Respecto a la estandarización, los principales factores que influyen son la dilución de cribado (recomendado 1/160 o percentil 95 de la población) [2], el peticionario (especialidades o atención primaria), el fabricante de los portaobjetos (cultivo celular y fijación), el tipo de conjugado (se recomienda anti-IgG) [2] y el microscopio.

En referencia a la dilución de cribado utilizada, han opinado 67 facultativos:

- El 46,27 %: 1/80
- El 32,84 %: 1/160
- El 10,45 %: 1/40

- El 10,45 %: diferente según edad, peticionario, histórico, paciente nuevo o seguimiento, etc.

Respecto a la titulación, se han expresado 43 facultativos:

- El 60,47 %: diluye a ½ obviando diluciones.
- El 27,91 %: no titula.
- El 6,98 %: va diluyendo a ½ haciendo todas las diluciones.
- El 4,65 %: doble dilución de entrada.

Acerca del tipo de conjugado, hubo 47 opiniones:

- El 68,09 %: conjugado IgG específico del fragmento Fc de la cadena γ con Azul de Evans
- El 14,89 %: conjugado IgG específico del fragmento Fc de la cadena γ sin Azul de Evans
- El 8,51 %: conjugado trivalente IgG, A y M
- El 8,51 %: conjugado IgG H+L.

Cribado de ANA por inmunoensayo en fase sólida

Las principales causas de resultados discordantes entre diferentes ensayos son la composición antigénica (número y origen: purificados, recombinantes, sintéticos), el tipo de conjugado, el punto de corte (sensibilidad/especificidad) y la metodología. Respecto al punto de corte, cada facultativo lo debería redefinir en su laboratorio^[2].

Anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles (ENA): cribado y caracterización

Se utilizan inmunoensayos en fase sólida y las causas de las discrepancias son las mismas ya comentadas para el cribado de ANA. Según las recomendaciones internacionales^[2], si el ANA es positivo se recomienda realizar anti-ENA. Si la sospecha clínica es alta, se puede solicitar su determinación aun siendo el ANA negativo en el caso de Jo-1, ribosomal y SS-A/Ro (especialmente si se ha realizado por IFI). Se recomienda determinar Ro60 y Ro52 por separado, pues es importante en la orientación diagnóstica^[2]. El informe de resultados debe indicar el método utilizado.

Respecto a la utilización de las diferentes metodologías, han opinado 46 facultativos:

- El 39,13%: cribado básico (6-7 antígenos) por ELISA/FEIA o CIA. Si es positivo, ENA específicos.
- El 28,26%: ENA específicos por ELISA/

FEIA, CIA o multiplex, en función del patrón.

- El 17,39%: cribado muy completo (>15 antígenos) por ELISA/FEIA o CLIA. Especificidades si es positivo.
- El 15,22 %: perfil de inmunoblot.

Anticuerpos anti-DNA de doble cadena (dsDNA)

Los anticuerpos anti-dsDNA forman parte de los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES)^[6]. Además son anticuerpos patogénicos y también resultan útiles en la monitorización de la actividad de la enfermedad^[7]. Los más importantes desde el punto de vista clínico son los anticuerpos de alta avidéz.

Para su detección se utilizan inmunoensayos en fase sólida y/o IFI en portaobjetos de *Crithidia luciliae* (CLIFT). El método de referencia es el ensayo Farr, prácticamente en desuso por ser RIA. En los inmunoensayos en fase sólida podemos tener dsDNA nativo, recombinante o sintético. Es fundamental que no haya contaminación por DNA de cadena simple y/o por histonas.

Aunque la mayoría de los métodos de inmunoensayo en fase sólida están calibrados frente al estándar internacional Wo/80, podemos encontrar discrepancias, debido a la presencia de dsDNA de distinto origen, con diferentes epítomos, anticuerpos de diferente avidéz, detección de diferentes repertorios de anticuerpos y diferentes conjugados. Esto da lugar a diferente sensibilidad y especificidad, distinto rango analítico de medida y linealidad, etc.

Según las recomendaciones internacionales^[2], si el ANA es positivo y se sospecha LES se debe hacer anti-dsDNA. La máxima especificidad la tendremos con *Crithidia* y Farr, por lo que se recomiendan como métodos confirmatorios de un ensayo previo más sensible. En el informe se deben indicar los resultados de ambos métodos por separado. Para la monitorización de la enfermedad se recomienda un ensayo cuantitativo.

Respecto a los 52 facultativos presentes en la sala, las preferencias fueron:

- El 46,15 %: inmunoensayo en fase sólida y confirmación de positivos con *Crithidia*
- El 21,15 %: inmunoensayo en fase sólida y *Crithidia* en paralelo
- El 17,31 %: *Crithidia*
- El 15,38 %: inmunoensayo en fase sólida.

Los anticuerpos anti-histonas y anti-nucleosoma son menos específicos de LES, apareciendo también en lupus inducido por fármacos, artritis reumatoide, vasculitis, hepatopatías y esclerodermia, y siendo útiles en pacientes con sospecha de LES seronegativos para anti-dsDNA.

Algoritmo de estudio de ANA, anti-ENA y anti-dsDNA

En la figura 4 se muestra un algoritmo general de estudio de ANA, ENA y dsDNA.

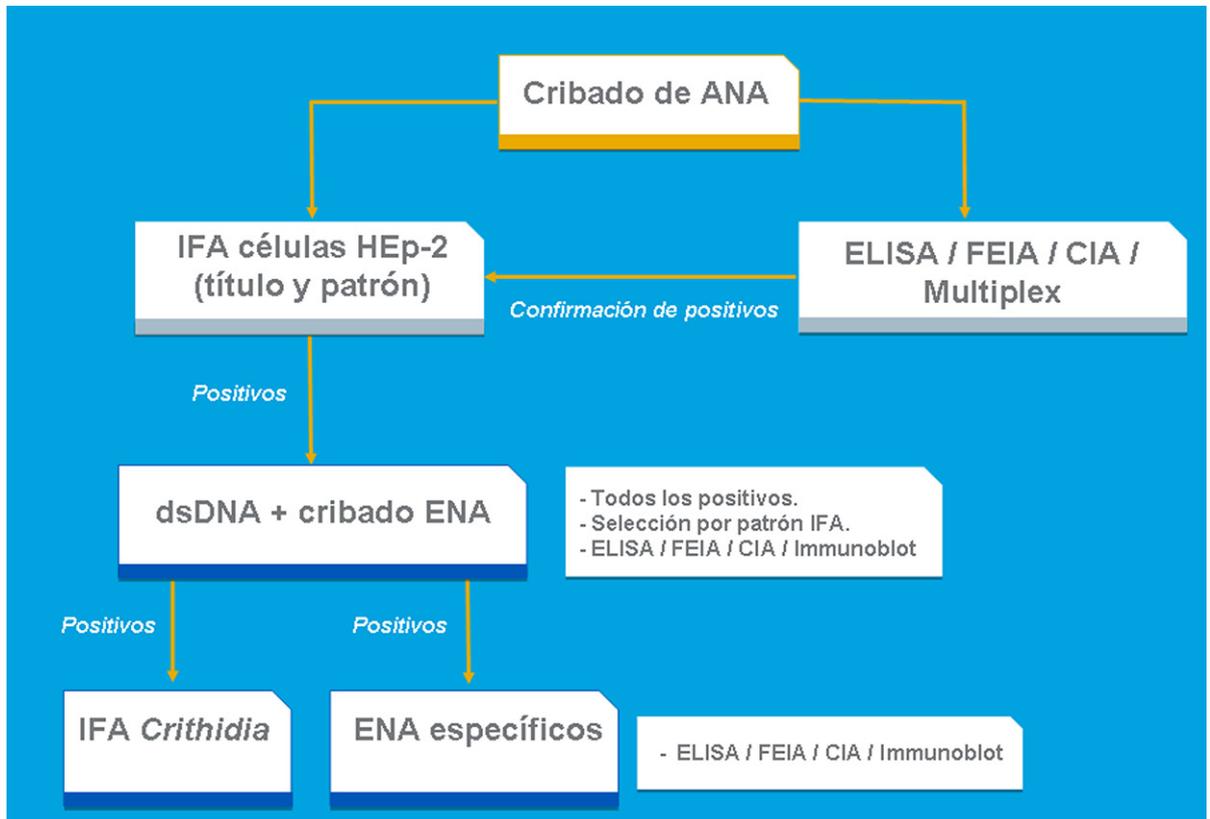


Figura 4. Algoritmo general de estudio de ANA, ENA y dsDNA (Figura elaborada por Susana López Sañudo e Irene Fernández Alonso; Werfen).

REFERENCIAS

- Mahler, M. *et al.* (2016). "Detection of autoantibodies using chemiluminescence technologies". *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **38**: 14-20.
- Agmon-Levin, N. *et al.* (2014). "International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies". *Ann. Rheum. Dis.* **73**: 17-23.
- Meroni, P. L. y Schur, P. H. (2010). "ANA screening: an old test with new recommendations". *Ann. Rheum. Dis.* **69**: 1420-1422.
- Chan, E. K. L. *et al.* (2015). "Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015". *Front. Immunol.* **6**: Article 412.
- López-Sañudo, S. *et al.* (2015). "Importance of the dense fine speckled pattern and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune rheumatic diseases". *Med. Clin.* **145**: 218-223.
- Petri, M. *et al.* (2012). Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* **64**: 2677-2686.
- Bentow, C. *et al.* (2016). "International multi-center evaluation of a novel chemiluminescence assay for the detection of anti-dsDNA antibodies". *Lupus* **25**: 864-872.

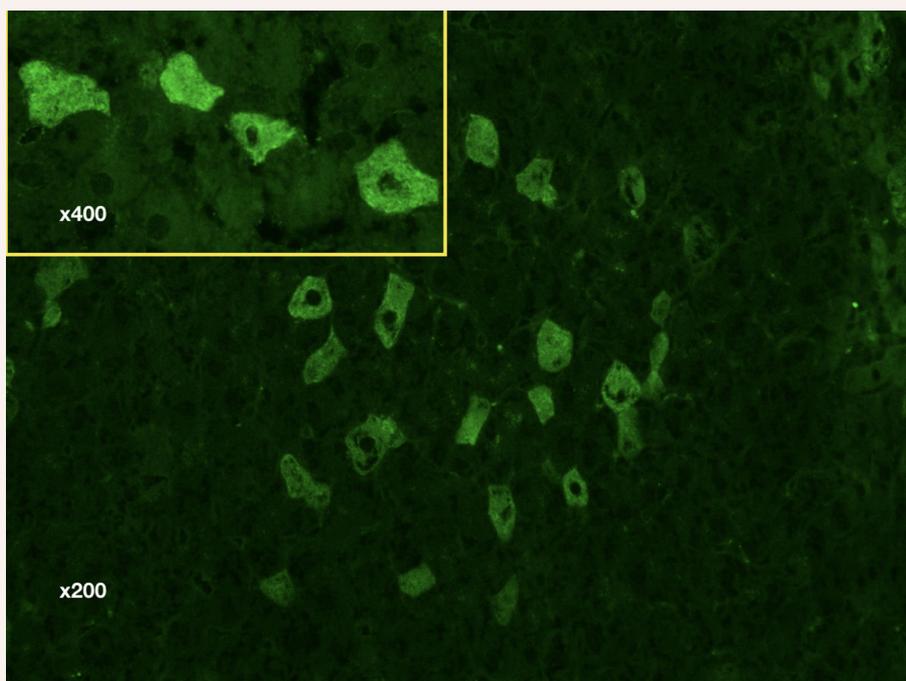
Statin-associated autoimmune myopathy: A distinct new IFL pattern can increase the rate of HMGCR antibody detection by clinical laboratories

M. Alvarado-Cárdenas, A. Marín-Sánchez, M. A. Martínez, L. Martínez-Martínez, I. Pinal-Fernández, M. Labrador-Horrillo, E. Balada, X. Mundet-Tuduri, L. González-Mera, J. Casademont, E. Martínez Acebes, P. J. Moreno, C. Juárez, J. M. Grau-Junyent, R. Pujol-Borrell & A. Selva-O'Callaghan.

Autoimmunity Reviews **15**: 1161-1166
Diciembre_2016

Las estatinas son un grupo de fármacos ampliamente utilizados para reducir el riesgo cardiovascular y corregir los perfiles lipídicos, que se están administrando a millones de sujetos en todo el mundo. Un pequeño número desarrolla una forma de miositis necrotizante inmunomediada. Estos pacientes presentan autoanticuerpos contra la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMGCR), diana de las estatinas. Inicialmente estos anticuerpos se detectaron mediante inmunoprecipitación (aún técnica de referencia), pero se han desarrollado técnicas de ELISA, algunas comercializadas. La miopatía asociada a estatinas es indicación absoluta de la suspensión del fármaco y requiere tratamiento.

En el artículo al que se hace referencia se describe que muchos de los sueros que contienen anticuerpos anti-HMGCR tiñen los hepatocitos en secciones de congelación de hígado de rata en el cribado sobre triple tejido. Esta prueba, en uso en los laboratorios clínicos de inmunología desde el siglo pasado, permite detectar una amplia variedad de autoanticuerpos que se reconocen por el patrón de tinción, pero es ya muy infrecuente describir nuevos patrones. Por ello, cuando se detectó un patrón nunca



Patrón HALIP: Hepatocitos dispersos teñidos con una distribución centro-lobulillar. La tinción se limita al citoplasma y no incluye los núcleos. Menos del 10% de los hepatocitos se tiñen en un lóbulillo hepático determinado (zona del lóbulillo cerca de las venas hepáticas centrolobulillares). Ni el conducto biliar, el endotelio y ni las células en los sinusoides se tiñen (*Fotografía suministrada por el autor*).

observado por el que se teñían hepatocitos aislados próximos a la vena centrolobulillar en número de 6 a 20, se buscó una posible correlación clínica. Una serie de coincidencias permitieron establecer que este nuevo patrón, al que denominamos HALIP (*HMGCR Associated Liver IFL Pattern*) se daba en pacientes con miopatía asociada a estatinas y portadores de anticuerpos anti-HMGCR. Experimentos de absorción sugieren que son los propios anticuerpos anti-HMGCR los que dan lugar a la fluorescencia en los hepatocitos. Aunque hay algún suero positivo para anti-HMGCR que no da el patrón de IFL, este nuevo patrón puede resultar de gran utilidad para alertar sobre la posible presencia de estos autoanticuerpos en laboratorios que no disponen de la prueba específica, aunque obviamente requieren posterior confirmación.

ANA MARÍN SÁNCHEZ, RICARDO PUJOL BORRELL Y ALBERT SELVA O'CALLAGHAN: Hospital Universitario Valle de Hebrón; MARÍA ÁNGELES MARTÍNEZ: Hospital de Sant Pau, Barcelona.

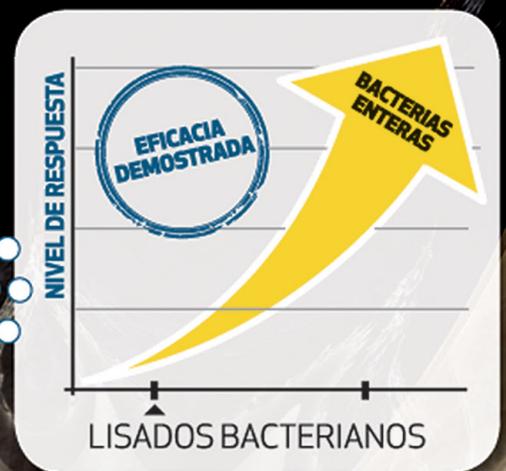
BACTEK[®]

perlingual **SPRAY**

**INMUNOESTIMULANTE
DE MUCOSAS**

**BACTERIAS
ENTERAS**

**APLICACIÓN
PERLINGUAL**



**FORMULACIONES
ESPECÍFICAS**

SPRAY PERLINGUAL

SABOR A PIÑA

CONCENTRACIÓN ÚNICA



GECLID, con las asociaciones de pacientes



CARMEN MARTÍN ALONSO
Facultativo Especialista Inmunólogo
Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León
Valladolid



GECLID-SEI
Paseo de Filipinos s/n
47007 Valladolid
tf.: +34 983 41 88 23; ext. 89673



Centro de Hemoterapia y
Hemodonación de Castilla y León

Las asociaciones de pacientes son quizá uno de los principales actores en el escenario de la salud y la sanidad. Intervienen en el aprendizaje de los enfermos, actuando como fuente de información, de soporte y de educación. Este papel es especialmente importante en el caso de las patologías crónicas, como son la mayoría de las relacionadas con la inmunología. Las asociaciones de pacientes son una fuente de información valiosísima, no solamente para sus integrantes, sino también para los profesionales de la salud, ya que pueden hablarnos de la experiencia colectiva y de sus necesidades tal como ellos las perciben, de primera mano.

¿Y cómo llega un programa de calidad a crear lazos estables con las asociaciones de pacientes? Pues bien, al poco tiempo de comenzar el programa GECLID aparecieron las primeras dificultades. Conseguir tantos tipos de muestras, con características diferentes y representativas de las enfermedades que afectan al sistema inmunitario es posiblemente una de las tareas más absorbentes de este trabajo. Muchas veces, a pesar de que los inmunólogos se encuentran con casos muy interesantes detrás de las muestras que les llegan, y a pesar de su interés en colaborar, no pueden acceder a los pacientes por la estructura de la atención especializada de sus centros de trabajo. Y para complicar un poco más la labor, a finales de 2010, coincidiendo con los inicios del programa, vio la luz el borrador del que se convertiría en unos meses el [Real Decreto que regula desde entonces la utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación](#) (y sí, el control de calidad se explicita en el RD como fin de investigación, igual que cualquier actividad que no sea directamente el diagnóstico). Este RD, que ha ayudado a poner en orden

colecciones y biobancos, parecía de entrada complejo y desalentador para los que buscábamos muestras con las que trabajar.

La primera colaboración del programa con una asociación de pacientes fue con la Asociación de Diabéticos de Valladolid ([ADIVA](#)), motivada por la necesidad de sueros con anticuerpos contra los islotes de Langerhans (denominados ICA, *Islet-cell antibodies*). ADIVA es una asociación sin ánimo de lucro y de autoayuda que comenzó a trabajar en el año 1978 en Valladolid para poder atender las necesidades de este colectivo de pacientes. Está reconocida como de utilidad pública.

Más o menos un año después, en 2013 y gracias a la Dra. López-Trascasa, comenzó una nueva colaboración, en este caso con la asociación de pacientes de angioedema familiar ([AEDAF](#)). A partir de esta colaboración se han conseguido no solamente las muestras regulares para el esquema de complemento funcional de GECLID, sino que también motivó un artículo en esta revista, por el que recibimos (Marga López Trascasa, África González y yo misma) un premio hace pocos meses y que originó la publicación de dos decálogos de recomendaciones, uno para médicos y otro para pacientes. La comunicación con ellos y su disponibilidad es realmente positiva. AEDAF fue fundada en noviembre de 1998 y su constitución fue autorizada oficialmente por el Ministerio del Interior el día 28 de junio de 1999.

Ya en 2017, completado el traslado del programa al Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León, y coincidiendo con un estudio en el que trabajaba el Biobanco del CHEMCYL en colaboración con el Hospital Clínico de Valladolid, se inicia la relación de GECLID con [EAVACYL](#), la asociación de enfermos



Logotipos de las asociaciones que colaboran con el programa GECLID-SEI (Imagen elaborada por la Dra. Martín).

autoinmunes y vasculitis de Castilla y León, con los que el vínculo se ha facilitado gracias a la estupenda relación con los socios. EAVACyL es una asociación de personas afectadas por enfermedades autoinmunes o por vasculitis, las cuales se han unido para hacer frente a la situación de vacío con que nos encontramos. Es una asociación abierta a todas las personas de nuestra comunidad, afectados, directa e indirectamente, por este tipo de patologías, con el fin de hacer fuerza no sólo contra la enfermedad si no también con problemas de índole sanitario, social, laboral, etc.

La última colaboración (sólo por ser la más reciente) es con la asociación de enfermedad celíaca de Castilla y León (ACECALE), gracias al contacto del Dr. Arranz con la misma. Desde ACECALE se han involucrado con la marcha del programa y la relación tanto con la junta como con los socios ha sido muy enriquecedora. ACECALE es una entidad sin ánimo de lucro, de ámbito regional, creada en 1998, formada por personas físicas con enfermedad celíaca o familiares afectados y personas jurídicas sensibilizadas con la patología; su

objetivo principal es contribuir a mejorar la calidad de vida del colectivo celíaco, para lo cual llevan a cabo numerosos programas y proyectos.

Estas son las asociaciones con las que el programa GECLID colabora activamente en la actualidad, aunque están abiertas las conversaciones con otras asociaciones de pacientes. De todas ellas, hay que decir que han ido mucho más allá de la mera ayuda para obtener unas muestras. Por un lado, los pacientes han podido conocer un poco más sobre la inmunología y están encantados de saber que desde la Sociedad Española de Inmunología hay un grupo de profesionales dedicados a que ellos puedan tener un diagnóstico y seguimiento cada vez más homogéneo entre centros y que den una información cada vez más útil para facilitarles a ellos, en definitiva, la convivencia con su enfermedad. Por otro lado, las experiencias y las ideas que comparten los pacientes, permiten una mejor comprensión de sus necesidades y mantienen alta la motivación. Gracias una y mil veces a todos ellos por su apoyo y su ayuda.



IMMUNOMEDIA

Premio a la mejor experiencia innovadora en SIMO educación 2017



ALFREDO CORELL ALMUZARA

Universidad de Valladolid

El proyecto "IMMUNOMEDIA: enseñando, aprendiendo y divulgando Inmunología" tiene ya más de 12 años de andadura, iniciado y coordinado desde el área de Inmunología de la Universidad de Valladolid, pero al que de modo secuencial se le han ido sumando diferentes profesionales y universidades, estando hoy en día soportado por un consorcio de ocdfersidades (seis españolas: Universidades de Valladolid, Complutense de Madrid, Europea de Madrid, de Alicante, de Alcalá de Henares y Politécnica de Valencia; y dos europeas, Universidades de Toulouse y de Coimbra).

La idea germinal de la docencia y divulgación de la Inmunología ha ido evolucionando acorde a lo que la tecnología ha ido permitiendo en estos años. Así se ha pasado de una red estática e informativa (1.0) a una red interactiva (2.0) y, finalmente, a una red donde el conocimiento se construye gracias a la colaboración de todos y estando los materiales al alcance de todo el mundo, de modo que los receptores de los materiales toman parte activa en la elaboración de los mismos (3.0). El alcance del proyecto se puede estimar con el impacto del producto más difundido —"las inmunóildoras" — que han sido reproducidas más de 1 800 000 veces por unas 250 000 personas de más de 150 países. Aunque inicialmente el impacto fundamental fue el mundo hispanoparlante, se está reproduciendo en otros países, debido a su internacionalización.

El proyecto está organizado en diferentes ejes de actuación que, de modo estratégico, dan respuesta a los diferentes retos que se han ido abordando desde su inicio:

1. Creación de objetos de aprendizaje multimedia de Inmunología
2. *Content curation* o documentalismo de material de aprendizaje y divulgación de inmunología
3. Redes sociales y docencia/divulgación de la inmunología
4. Sacando las defensas a la calle (diferentes actividades conmemorando el día internacional de la Inmunología)
5. Internacionalización del proyecto (inglés, francés, portugués)
6. Evaluación del conocimiento/aprendizaje mediante juegos (*gamificación* o ludificación)
7. Creación de un portal de contenidos web "Immunomedia" que da estructura a todos los elementos anteriores



Premios SIMO EDUCACIÓN 2017: Mejor Experiencia Innovadora: "Immunomedia: enseñando, aprendiendo y divulgando Inmunología". Alfredo Corell Almuzara, de la Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, recibiendo el premio de mano de la directora de Simo Educación, María Valcarce (Fotos suministradas por el autor).

Como participan múltiples miembros de la Sociedad Española de Inmunología en este proyecto (que quiere dar el salto al Espacio Europeo en cuanto a su financiación), merece la pena que en próximos números de la revista *Virología*, vayamos abordando aquellos ejes que más desarrollo han tenido o que más repercusión están generando.

Los actores del proyecto somos, no sólo el personal docente e investigador de las ocho universidades participantes, sino también y como actores imprescindibles los propios estudiantes universitarios, que generan materiales docentes y divulgativos para sus compañeros y para la población (colecciones "Inmunodosis" y "Canal Defensas" respectivamente). También con el trabajo conjunto entre profesores y estudiantes se mantienen las redes sociales del proyecto (Twitter, Facebook, Pinterest, Instagram, Youtube). Finalmente, participan en el proyecto

profesionales especialistas en audiovisuales, lo que nos ha permitido realizar materiales de la máxima calidad posible.

Todo esto se ha traducido en que los productos con más éxito del proyecto *Immunomedia* son los vídeos.

Cosecha de premios y reconocimientos:

- Premio Consejo Social Uva a la Innovación Docente en diciembre de 2013
- Segundo Premio Lilly a la mejor experiencia innovadora en docencia del Grado de Medicina 2014
- Reconocido como Proyecto de Innovación Docente en la Universidad de Valladolid desde el curso 2011-2012 hasta la actualidad
- Financiado por la FECYT (Ministerio de Economía y Competitividad) en convocatorias nacionales competitivas en 2015 y 2017
- Premio SIMO educación 2017 a la "Mejor experiencia Innovadora", octubre de 2017.

El reciente premio en el SIMO lo recogió Alfredo Corell en nombre de todo el equipo:

Por la Universidad de Valladolid: Alfredo Corell, M. Carmen Martín Alonso, Roberto Reinoso, José Carlos Zarzuela, Susana Álvarez Álvarez. Verónica Arnáiz, Luis Alfonso Sanz Díez, Juan Carlos Aragón Vasco, Eduardo García Ochoa, María Jesús Verdú Pérez, Luisa María Regueras Santos, Juan Pablo de Castro Fernández, Alberto Vicente Prieto y David Calvo García.

Por la Universidad Complutense de Madrid: José R. Regueiro, Narcisca Martínez Quiles, Pedro Antonio Reche Gallardo y Pedro Roda Navarro

Por la Universidad de Alicante: José Miguel Sempere Ortells, Sandra Pascual García y Pascual Martínez Peinado

Por la Universidad Politécnica de Valencia: Rafael Sirera Pérez

Por la *Université* de Toulouse 3 (Paul Sabatier): Denis Hudrisier

Por la *Universidade* de Coimbra: Paulo Rodrigues Santos

Por la Universidad Europea de Madrid: Sara Redondo Duarte, Maite Villalba de Benito y Esther San José Martínez

Por la Universidad de Alcalá de Henares: Alfredo Prieto Martín y Jorge Montserrat Sanz



Algunos enlaces de referencia del proyecto (sólo los más relevantes):



Perfil en YouTube donde están las colecciones "Inmunopíldoras", "Inmunodosis" y "Canal Defensas"



Página web en Facebook



Perfil en Twitter: @immunomedia



Tableros en Pinterest

Portal web contenedor del proyecto (en construcción con los últimos fondos FECYT)

TEDx Valladolid (Charla de Alfredo Corell realizada en septiembre de 2016) en la que se resume la trayectoria personal en la innovación docente y los andamios del proyecto *Immunomedia*

Uno de los cientos de impactos que tuvo la charla anteriormente mencionada



La UPV ofrece otro MOOC de Inmunología, esta vez centrado en el reconocimiento de antígenos



RAFAEL SIRERA

Departamento de Biotecnología
Universitat Politècnica de València

Tras la buena acogida del primer MOOC de Inmunología en lengua castellana y su reedición este año, la Universitat Politècnica de València (UPV) ofrecerá a partir del 23 de enero de 2018 un segundo MOOC de Inmunología elaborado por Rafael Sirera. En el primero, con un nivel de contenidos para estudiantes de grado, se describían los principales mediadores celulares y moleculares implicados en la respuesta inmunológica innata. En este segundo, el foco está en los receptores de la inmunidad adaptativa, que se encargan, o bien de presentar antígenos, o bien de reconocerlos.

En el MOOC se aborda:

- La estructura molecular de los anticuerpos y sus diferentes clases
- La función biológica de los anticuerpos, sus funciones efectoras y los receptores para Fc
- La estructura y la genética del complejo principal de histocompatibilidad
- La presentación de antígenos intracelulares, extracelulares, y la presentación cruzada
- La estructura del receptor de la célula T (TCR), sus correceptores y la sinapsis inmunológica y su función fisiológica
- Para finalizar con una semana estudiando cómo se genera la diversidad, la genética del TCR y del BCR, la recombinación VDJ, la hipermutación somática y el cambio de isotipos.

El curso también va enfocado a estudiantes de grado y con una formación más bien sólida en biología. Como todo MOOC es gratuito, dura seis semanas y está compuesto por 30 grabaciones de video HD realizadas en estudio, de 10 minutos de duración cada

una. Las grabaciones se reparten a modo de 5 por módulo, con un examen tipo test tras cada módulo y un examen final. Además, el MOOC tendrá un foro. Hemos calculado una carga semanal de trabajo de 3 horas.

Muy importante, os recordamos que estamos muy dispuestos a colaborar con todos aquellos de vosotros que queráis participar en cursos abiertos y masivos como estos o enfocados a cualquier otra audiencia y contenido inmunológico.

Ya para terminar, desde aquí os animamos a inscribiros y, si lo hacéis, que disfrutéis del mismo. Y recordad que vuestro feedback será muy bienvenido, pues sin él no seremos capaces de mejorar en futuras ediciones.

Principios Celulares y Moleculares de la Respuesta Inmunitaria
Parte II: Moléculas que reconocen o interaccionan con el antígeno
Rafael Sirera
Profesor Titular
Departamento de Biotecnología

Capturas de pantalla del video de presentación del MOOC titulado "Respuesta Inmunitaria 2: Moléculas que reconocen antígenos" (Imágenes del autor).



Colaborando frente a las pandemias



JUSTA GONZÁLEZ JULIÁN

Kiosko *El bosque de Goodys*
Laguna de Duero, Valladolid



ALFREDO CORELL ALMUZARA

Profesor Titular de Inmunología,
Universidad de Valladolid

PANDEMIC (Matt Leacock Games) es un juego cooperativo de 2 a 4 jugadores, mayores de 14 años y con partidas de unos 45 minutos o menos, según la habilidad para vencer las pandemias o caer fulminados. Los jugadores tienen que asumir el papel de los miembros de un equipo especializado en la contención de enfermedades. Desarrollar las curas e impedir los nuevos brotes antes de que cuatro enfermedades infecciosas y mortales se propaguen por las ciudades de todo el mundo.

Objetivo

Encontrar la cura para cada una de las cuatro enfermedades que se nos presentan. Por ello, el trabajo en equipo y el aprovechar al máximo las habilidades de cada personaje, será decisivo para conseguir ganar al juego.

Preparación de la partida

Prepararemos la partida como nos indica el juego en las instrucciones. El tablero tiene representados los 5 continentes con 4 áreas de expansión de las infecciones (en azul, negro, rojo y amarillo [Figura 1]). Las cartas de personajes se cogen al

azar, y será decisivo utilizarlas bien, teniendo en cuenta en todo momento las habilidades particulares de cada personaje que entre en juego: Analista, Genetista, Médico, Experto en Operaciones, Planificador de contingencias, Coordinador de Efectivos y Especialista en Cuarentenas [Figura 2].

Se toman 9 cartas de ciudades en las que distribuiremos 18 cubos de infección (2 por ciudad, de acuerdo con las reglas) según el color de cubo de enfermedad que indica la ciudad. Una vez colocados los cubos de enfermedad en las ciudades correspondientes, esas cartas irán a la pila de descarte, pero volverán a utilizarse en el momento que nos salga una carta de epidemia, con lo que al entrar otra vez en juego las cartas de ciudades en las que ya tenemos cubos de enfermedad, se originarán los primeros brotes. Los brotes se producen cuando en una ciudad que ya tiene 3 cubos de enfermedad de un color, hubiera que poner otro cubo del mismo color, en ese caso se pondrá otro cubo de enfermedad en todas las ciudades con las que se encuentra conectada [Figura 3], pudiéndose producir brotes en cadena. En cada brote que se produzca se ira moviendo el marcador de brotes.

Antes de empezar la partida, es importante la disposición de las cartas de epidemia, hacer 4 montones e introducir una carta de epidemia en cada uno de los montones; se baraja por separado cada montón y se juntan, lo que provoca que las cartas no nos salgan todas seguidas o todas a lo último, haciendo en todo momento planificar cada movimiento de cada jugador. Aunque todos los personajes podrán y deben aconsejar (aquí reside la fortaleza de la cooperación en este juego), opinar y expresar sus ideas de forma activa, solo el jugador a quien corresponda su turno tendrá la decisión final.

Figura 1 (Todas las figuras han sido suministradas por los autores).



Acciones

Cada jugador puede realizar un máximo de 4 acciones en su turno: viajar por tierra o mar, vuelo directo, vuelo chárter, puente aéreo, construir un centro de investigación, tratar una enfermedad, compartir información o descubrir una cura. Podemos construir hasta 6 centros de investigación; estos serán vitales ya que nos facilitan desplazamientos entre las ciudades y nos permiten ahorrarnos acciones tan necesarias para tratar enfermedades y evitar brotes. Podemos descubrir una cura si nos encontramos en el centro de investigación y disponemos de mano de 5 cartas de ciudad del mismo color; también cuando ya no queden cubos de ese color sobre el tablero, esa enfermedad se considera erradicada. Conseguir esas 5 cartas de ciudad del mismo color no es tarea fácil, ya que, para movernos de una ciudad a otra, debemos deshacernos de esas cartas de ciudad, por lo que la cooperación de todos los jugadores es –de nuevo– fundamental (podemos recibirlas de otros jugadores).

Fin de la partida

Los jugadores **ganan la partida** cuando descubren las 4 curas; en este caso no hace falta erradicar la enfermedad ni tampoco importa la cantidad de cubos que queden en el tablero.

Los jugadores **pierden la partida** cuando se dan las siguientes situaciones:

- El **marcador de brotes** llega a la última casilla de la escala
- Hay que colocar **cubos de enfermedad** sobre el tablero y se han agotado (lo que significaría que dicha infección se ha extendido demasiado)
- Hay que **robar cartas de juego, pero se han agotado** (a tu equipo se le ha agotado el tiempo).

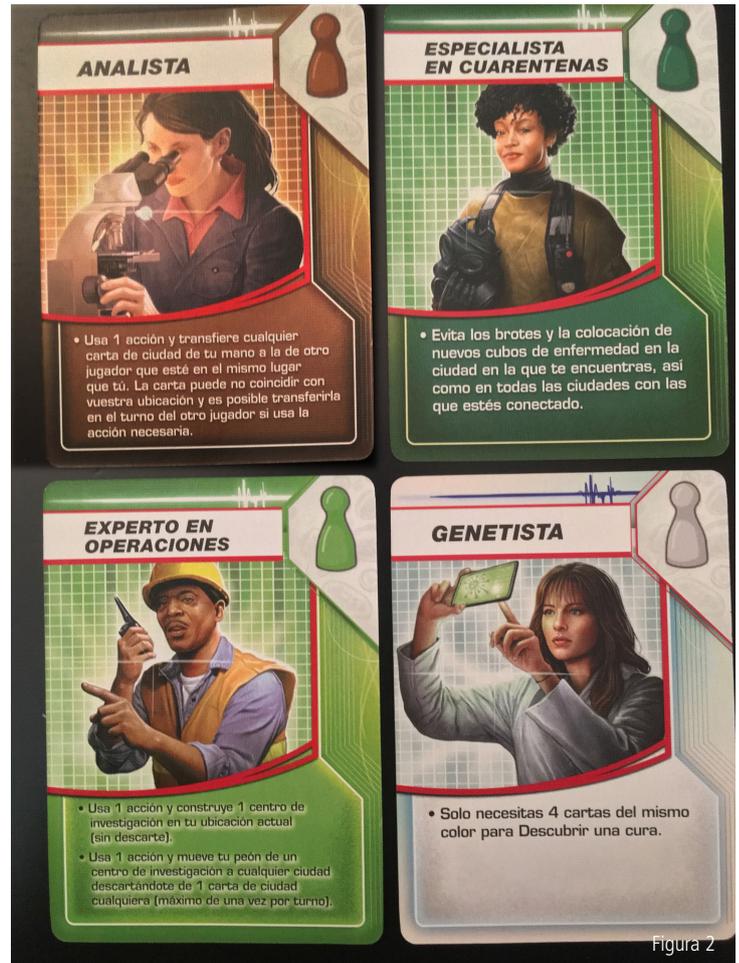


Figura 2

PANDEMIC es un juego verdaderamente cooperativo, pues es imposible ganar actuando de forma individual. Viajar, encontrar curas, jugar bien tus cartas y desarrollar las habilidades de los personajes, erradicar enfermedades en medio de las epidemias que se suceden y brotes que extienden la enfermedad. Todas las decisiones que se lleven a cabo serán decisivas para conducirnos al éxito o al fracaso en este intento de salvar a la humanidad. El orden de las cartas hace que cada partida sea única. El ganar o perder está tan ajustado en este juego que lo hacen todo un reto, divertido, contagioso y aditivo. ¿Podrás encontrar las cuatro curas a tiempo y salvar a la humanidad? ¿Jugamos?

Aplicaciones móviles y extensiones

PANDEMIC es un juego de Matt Leacock, con ilustraciones de Chris Quilliams y traducción de Maite Madinabeitia. Ya se han publicado **al menos tres "extensiones" del juego**: "En el laboratorio", "A punto" y "Estado de emergencia"; hay nuevos especialistas, nuevas acciones y nuevas amenazas. Se puede acceder y jugar *on-line* tanto para *smartphones* con IOs como los que tenéis Android. **PANDEMIC** tiene App y se puede jugar con otras personas en cualquier parte del mundo, o afrontar partidas en solitario.



Figura 3



Artritis reumatoide: tus articulaciones como escenario de batalla entre tú y tus guerreros

JESÚS GIL PULIDO

Institut für Experimentelle
Biomedizin (D16)
Würzburg, Alemania



Uno de los guerreros que conforman nuestro sistema inmunitario, el ejército interior con el que todos contamos, son los conocidos como soldados (o linfocitos) B, que reciben ese nombre por el lugar en el que se descubrieron, la Bolsa de Fabricio, un órgano muy parecido al sitio donde se originan todas las células de nuestra sangre, pero en aves. Estos soldados B tienen la capacidad de reconocer invasores y, con la ayuda de otros guerreros, se convierten en unas máquinas muy eficientes productoras de los conocidos como *anticuerpos* (a los que me gusta llamar “misiles de largo alcance”).

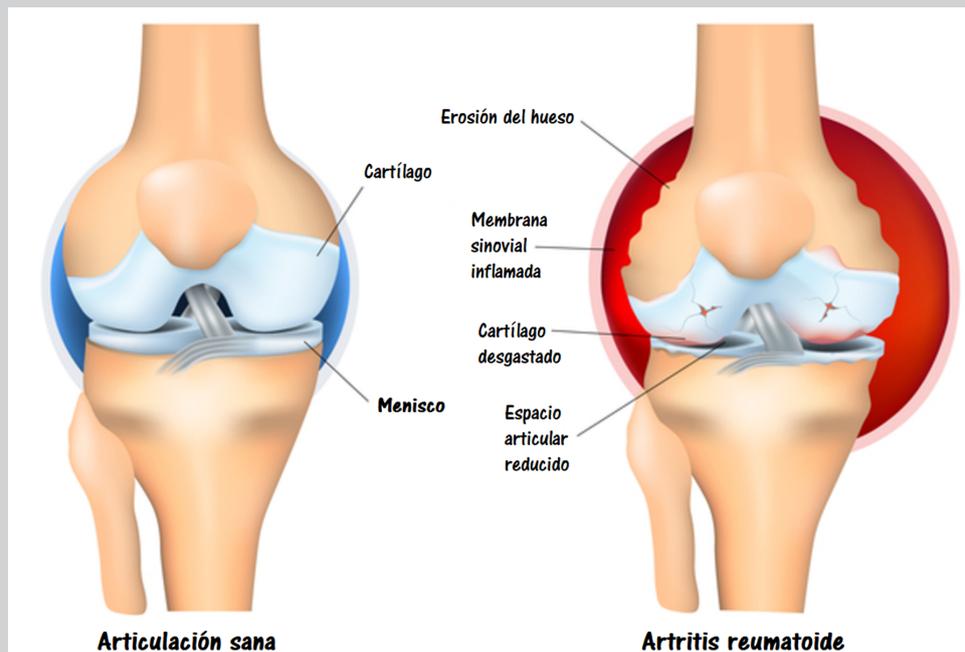
Los anticuerpos son una de las armas más increíbles de nuestro ejército interior, ya que son capaces de circular por todo el organismo y reconocer específicamente la diana para la que fueron fabricados. Fascinante, ¿verdad? Este proceso es excelente cuando esos misiles tienen la función de evitar que determinados invasores, como bacterias, virus o incluso hongos, aniden en nuestro organismo y nos provoquen enfermedades. Sin embargo, ¿qué pasaría si los soldados B produjeran anticuerpos que atacaran a dianas que fueran parte de nuestro propio organismo? En este escenario surge un nuevo tipo de misil, los llamados *autoanticuerpos*, los cuales serán los protagonistas de esta revisión de hoy, centrada en la artritis reumatoide. Empecemos.

¿Qué es la artritis reumatoide?

La artritis reumatoide es una patología de origen autoinmunitario caracterizado por una inflamación crónica de las articu-

laciones. Que sea autoinmune quiere decir que nuestro ejército de células, por una serie de razones que veremos a continuación, ataca por error a componentes de nuestro organismo, provocando daños que, más allá de localizarse en el sitio de la inflamación, tienen consecuencias directas en todo el organismo.

Nuestros dedos, rodillas, codos, columna cervical, por poner un ejemplo, pueden moverse gracias a las articulaciones. Estas están compuestas por dos huesos que nunca llegan a tocarse y que permanecen separados por una banda llamada líquido sinovial que funciona como una especie de lubricante para evitar que se desgasten. Este líquido es producido por una membrana en la que se encuentran ciertos guerreros de nuestro sistema inmunitario para atacar a cualquier patógeno que quisiera agredir a esa localización en particular.



En la artritis reumatoide, la membrana sinovial, generalmente pequeña (izquierda) se engrosa e inflama como consecuencia de un ataque sin precedentes por parte de nuestro sistema inmunitario (Foto: National Library Of Medicine US; dominio público, modificada para traducción).

En personas sanas, el número de guerreros que se encuentran ahí es bastante reducido y puede aumentar cuando nos hacemos algún tipo de daño o tenemos alguna infección. Sin embargo, cuando todo el daño pasa, vuelven a su estado normal y podremos seguir con nuestra vida. En aquellos pacientes afectados con artritis reumatoide, esta membrana se ve sobrepasada por un enorme número de soldados que llegan allí sin parar, probablemente para “destruir un enemigo que nunca llega”, lo que origina que estas zonas se hinchen y duelan. Si este proceso no se detiene, la batalla continúa sin ningún tipo de pudor y se van produciendo daños colaterales bastante importantes: erosión del hueso y destrucción del cartílago. ¿El resultado? El más visible, deformación de las articulaciones, lo que conlleva problemas de movilidad, afectando de forma general a la calidad de vida del individuo afectado.

¿Sabemos qué origina la artritis reumatoide?

Como ocurre con casi todas las enfermedades autoinmunitarias, hasta el momento se desconoce cuál es la causa de la artritis reumatoide. Lo que si sabemos es que un conjunto de factores muy distintos puede desencadenar el estallido de una cruenta guerra en tus articulaciones, que originará los síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, se ha visto que el factor genético es muy importante para transmitir la enfermedad entre generaciones. Sin embargo, no quiere decir que por el hecho de que tus células tengan genes que te predisponen vayas a desarrollar la enfermedad. Entonces, ¿por qué algunas personas sí y otras no? Pues depende del estilo de vida que lleven, de factores ambientales y, es posible, del tipo de infección por el que pasen. Así se sabe que fumar es una de las peores decisiones que estas personas podrían tomar, ya que se ha demostrado que llevarse un cigarrillo a la boca, especialmente si se hace en edades tempranas y muy frecuente, favorecerá que nuestros soldados se vuelvan contra nosotros.

Aún así, muchos pacientes afectados con artritis reumatoide no fuman y desarrollan la enfermedad. ¿Qué más hay? La infección por algunas bacterias. ¿Queréis saber cómo? Vayamos de nuevo al inicio de esta revisión.

¿Qué tienen que ver los autoanticuerpos?

Al comienzo veíamos que los anticuerpos cumplían una excelente función cuando su destino final era eli-

minar invasores, como bacterias o virus. Sin embargo, ¿qué pasaría si uno de esos enemigos fuera una diana muy similar a algún componente de nuestro organismo? Pues, como igual os podéis estar imaginando, los anticuerpos resultantes se volverían contra nosotros, ganándose el sobrenombre de autoanticuerpos. Este curioso proceso se conoce como mimetismo antigénico, y parece tratarse de un proceso compartido por gran cantidad de enfermedades autoinmunes. Así, en un esfuerzo por dar lo mejor de sí, nuestro sistema inmunitario eliminaría a los invasores a costa de producirnos una patología crónica. ¡Vaya chasco!

Vale, pero ¿qué tiene que ver todo esto con la artritis reumatoide? Igual os parece sorprendente, pero los investigadores han observado que dos bacterias que producen enfermedades en las encías favorecen la producción de unos anticuerpos contra ellas que, muy a nuestro pesar, son también capaces de reconocer como blanco a porciones de ciertos compuestos de nuestras células. ¿Y sabéis qué compuestos? Exacto, aquellos que suelen encontrarse fácilmente en nuestras articulaciones. Estos anticuerpos, con un nombre especialmente complejo (anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados, o anti-CCP, para hacerlo más fácil), se encuentran circulando en la sangre en grandes cantidades hasta en el 50% de los pacientes afectados. Y, una vez que aparecen, no se van jamás. Por eso su estudio sirve para diagnosticar la enfermedad.

El descubrimiento de estos misiles anti-CCP ha permitido diferenciar grupos distintos de afectados por artritis reumatoide, los cuales comparten más características que aquellos que no los presentan. Sorprendentemente, estos autoanticuerpos pueden detectarse hasta 10 años antes de que los primeros síntomas se manifiesten en los pacientes, lo cual los ha convertido en un criterio diagnóstico por excelencia, junto al conocido como *factor reumatoide*, otro tipo de “auto-misil” que, al contrario que los anti-CCP, no parece tener nada que ver con infecciones previas.

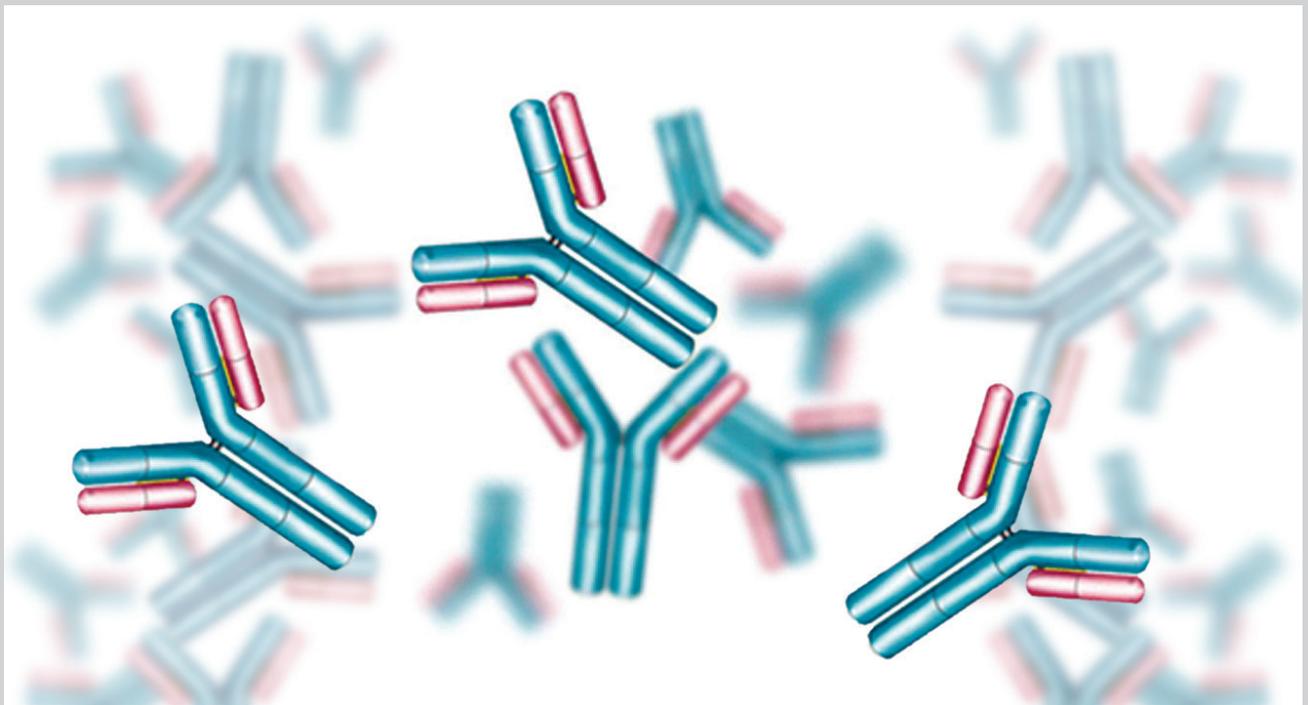
¿Son estos misiles defectuosos los únicos problemáticos?

Al haberle dando tanto protagonismo a estos autoanticuerpos, igual podemos pensar que son los únicos responsable de contribuir a la inflamación. Pero no. Es más, estos misiles defectuosos, por sí solos, no hacen gran cosa. Sí, se unen a esa diana propia o porción en el interior de las articulaciones, pero poco más.

Sin embargo, su enorme poder radica en lo que son capaces de inducir. Así, algunos guerreros como los macrófagos (muy conocidos por realizar labores tan dispares como comerse a los enemigos y reparar los tejidos cuando las amenazas desaparecen) son mucho más eficientes cuando los anticuerpos están unidos a sus dianas, ya que así podrán “tragar” mucho más fácilmente. Y bueno, creo que está de más decir que si los macrófagos se comen células propias...en fin, ya sabemos lo que nos espera.

Aparte de comer más eficientemente, los macrófagos son también capaces de liberar una serie de señales, llamadas citocinas, que hacen que todo el proceso se vuelva “loco del todo”. De hecho, estas citocinas son tan importantes en la artritis reumatoide que la mayoría de terapias actuales que se están probando están destinadas a bloquearlas de una forma u otra para poner algo de control allí.

Precisamente este tipo de terapias, muchas de las cuales ya se utilizan (como los anticuerpos anti-TNF) o se encuentran actualmente en las últimas etapas de ensayos clínicos con humanos, son las que han revolucionado el tratamiento contra la artritis reumatoide. Sin embargo, aún nos queda un largo camino por recorrer para entender por qué algunos pacientes responden a los tratamientos mientras que otros no, o por qué algunas respuestas inmunes son más duraderas que otras. En definitiva, el conocimiento del papel que desempeña cada uno de los protagonistas, el estudio de nuevos métodos diagnósticos que nos permitan anticiparnos al desarrollo de los síntomas, así como el manejo de la enfermedad a través de distintas aproximaciones terapéuticas, nos debería acercar a la lejana meta final perseguida por todos los involucrados en el tratamiento con la artritis reumatoide: una cura definitiva.



Los anticuerpos, con una forma característica en Y, suelen atacar a enemigos externos (o internos). Su contrapartida "malvada", los autoanticuerpos, atacan partes de nuestro organismo, favoreciendo la enfermedad (*Imagen de Wikipedia; dominio público*)

Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis)



Hemos contactado con **MARINA GARCÍA**, responsable de comunicación de **ConArtritis** (Coordinadora Nacional de Artritis), una asociación de pacientes de ámbito nacional que representa a las personas con artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil y espondiloartritis. Entre sus objetivos se encuentran realizar acciones que consigan que la artritis sea una enfermedad reconocible y conocida tanto por los propios afectados y sus familiares como por los profesionales de la salud, por la opinión pública y por las diversas administraciones, ya que, a día de hoy, aún sigue siendo una enfermedad desconocida para la mayoría.

Desde su creación, ConArtritis se ha centrado en proporcionar información veraz y actualizada sobre las características de estas enfermedades, pero también formación para que las personas que padecen artritis sean activas y responsables frente a su enfermedad.

A su vez, la entidad ofrece asesoramiento social sobre las posibles ayudas que las personas con artritis pueden recibir, ya que es una patología que puede provocar incapacidad laboral y discapacidad y, como consecuencia, exclusión social.

Para dar este soporte y cobertura, ConArtritis cuenta con el Servicio de Información y Orientación (SIO), gratuito y a través del cual se atiende a los propios pacientes, pero también a los familiares, interesados, otras asociaciones y entidades.

ConArtritis también ofrece terapia psicológica y de terapia ocupacional, mientras que organiza charlas, jornadas, cursos o ciclos de formación de diferente índole, tanto de forma presencial como *online*, con el objetivo de profundizar en los temas que más demanda la sociedad, siempre con profesionales especializados. Además, debido a la falta de conocimiento y de concienciación sobre estas enfermedades y los efectos que provoca, se llevan a cabo campañas de sensibilización para que entidades públicas y privadas, profesionales sociosanitarios y la población en su conjunto reconozcan las necesidades de nuestro colectivo.

Para poder llevar a cabo este trabajo, ConArtritis cuenta con la ayuda y el apoyo de sus asociaciones y delegaciones miembro, de otras agrupaciones de pacientes, de sociedades científicas, de la Administración y de empresas privadas.



Desde la Sociedad Española de Inmunología hemos querido dar respuesta a una pregunta que podría ser de utilidad para los afectados:

¿Si tengo artritis reumatoide, puedo desarrollar otra enfermedad autoinmune?

Aunque no se sabe muy bien la causa, los afectados por artritis reumatoide a menudo también presentan, o tienen mayor probabilidad de hacerlo en el futuro, alguna patología que afecta a la glándula tiroidea, como la llamada enfermedad de Hashimoto. La tiroides es un pequeño órgano situado en el cuello, que produce hormonas relacionadas con el metabolismo, entre otras. Los médicos e investigadores han observado que con frecuencia la artritis reumatoide se manifiesta antes, a la vez o después que la enfermedad de Hashimoto. Las causas de esto no se saben, pero se ha apuntado a que tal vez los factores genéticos que predisponen a desarrollar artritis reumatoide podrían estar "compartidos" entre ambas enfermedades.

Gripe y sistema inmunitario (I): ¿Por qué cada año hay que vacunarse frente a la gripe?



JESÚS GIL PULIDO

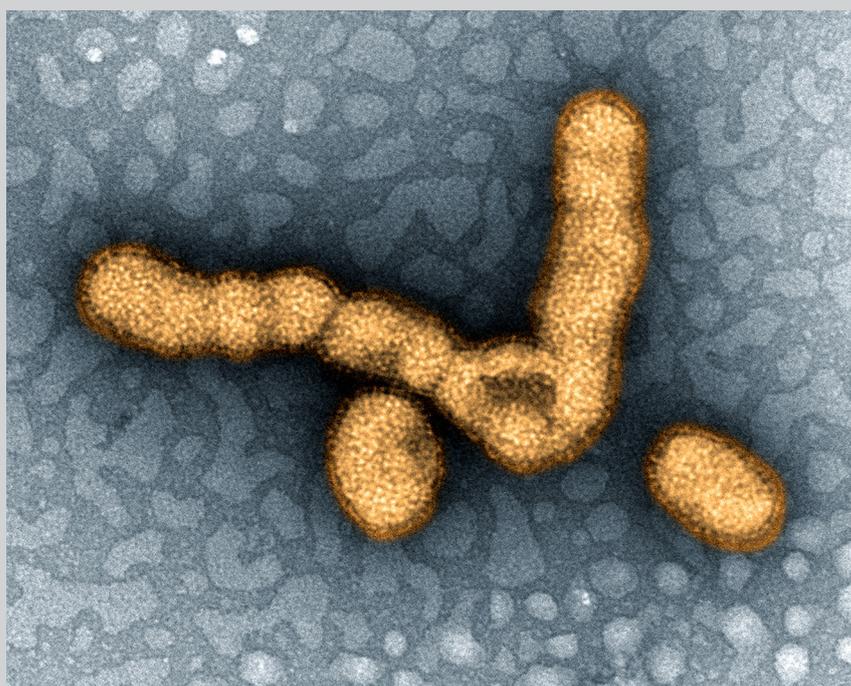
Institut für Experimentelle
Biomedizin (D16)
Wurzburg, Alemania

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la gripe mata anualmente y en todo el mundo entre medio millón y un millón de personas. Increíble, ¿verdad? Sólo en España se habla de entre 2000 y 3000 fallecimientos debido a esta enfermedad, sin mencionar los ingresos hospitalarios derivados de algunas complicaciones típicas de estos desagradables visitantes. Así, cada año entre finales de septiembre y el mes de octubre, parece que vivamos una especie de *flashback*, ya que en cada centro médico, e incluso en redes sociales, leemos recomendaciones sobre la vacuna contra la gripe, algo que es especialmente importante si pertenecemos a uno de los grupos de riesgo como son los niños, las personas mayores y los afectados por algunas condiciones como las que debilitan nuestro sistema inmunitario (el ejército interior con el que todos contamos) o el cáncer, ya que en estas personas, las complicaciones derivadas podrían ser fatales. Pero... ¿por qué algunas vacunas se ponen una sola vez y *todo listo*, mientras que para la gripe se requiere una cada año? ¿Es un complot de las farmacéuticas para ganar dinero? ¿Qué tipo de virus es este? ¿Qué está pasando aquí!? Empecemos.

Los virus son unas partículas muy pequeñas que necesitan infectar a otras células para poder generar nuevas copias de sí mismos y seguir dando la vara en otro sitio. Cuando una célula se divide, el material genético que contiene toda su información personal tiene que pasar a las dos células hijas en perfectas condiciones. A diferencia de nosotros, que hemos desarrollado una capacidad estupenda para que en

nuestras células este proceso sea lo más “impecable” posible, los virus no cuentan con esta ventaja y, en cada proceso de división, aparecen una serie de errores que hacen que las nuevas partículas víricas sean algo diferente a sus progenitores. Hasta aquí parece todo sencillo, ¿verdad? Entonces... ¿qué tiene que ver esto con nuestro tema a tratar?

Las vacunas son algo así como un **entrenamiento para nuestro ejército interior**: le mandamos a un invasor “atontado”, permitimos que lo reconozcan y, por la estupenda capacidad de generar memoria que tienen los generales de los bandos T y B, cuando el invasor de verdad entre en el organismo, no tendrá ni una mísera oportunidad de causarnos ningún daño: ¡Hasta nunca, invasor! Esto es muy sencillo cuando la vacuna que se utiliza, por ejemplo, es muy similar a los invasores que están por ahí fuera. En este caso,



Micrografía electrónica de transmisión coloreada que muestra partículas del virus de la gripe H1N1 (Foto: NIAID, CC BY 2.0).

nuestros soldados estarán listos para defendernos en todo momento. Pero ¿qué pasa si la vacuna que se nos ha administrado es diferente al tipo de virus de allá afuera?

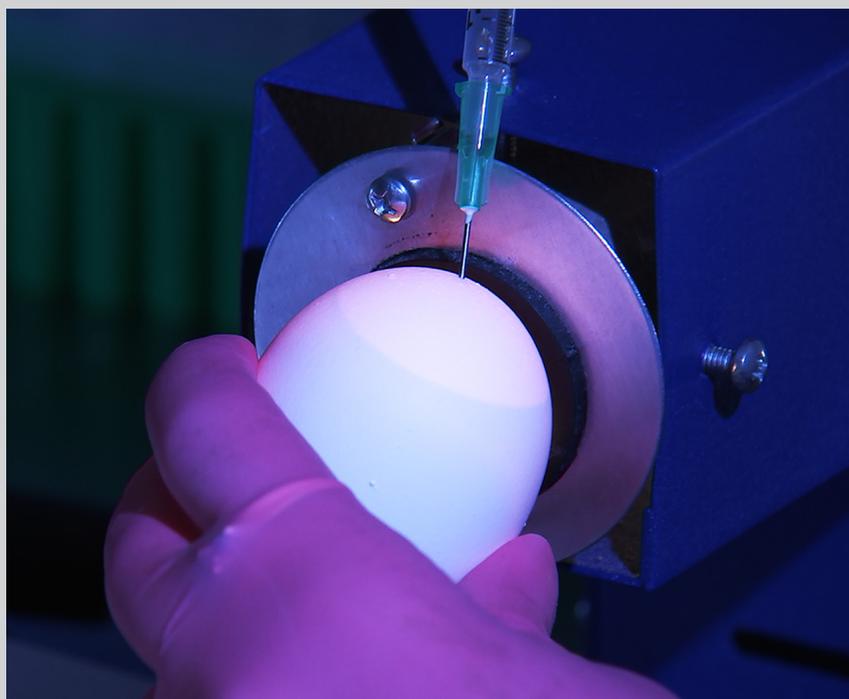
Volvamos a ese proceso erróneo de división que mencionábamos más arriba para los virus. El virus X que provoca la gripe se usa como vacuna; por tanto, todos los guerreros podrán luchar efectivamente contra él. Ahora bien, ese virus X está rondando por ahí fuera y se está dividiendo sin parar, lo que dará lugar a que, **en algún punto, las copias de este virus sean tan diferentes, que la vacuna utilizada ya no valga para nada** porque nuestros soldados se preguntarán: “Pero, ¿qué es esto? ¡Un invasor nuevo y yo con estos pelos!”.

Ese caso que menciono más arriba es exactamente lo que ocurre con el virus de la gripe. El poder que tiene de producir errores en cada replicación es tan grande, que el virus que se utiliza cada año para elaborar la vacuna suele ser completamente distinto al que estará circulando el año que viene.

Ahora bien, las vacunas suelen tardar en producirse unos seis meses. Por lo tanto, no podemos esperar a que llegue la temporada de gripe para producirlas. Entonces la pregunta es: ¿cómo se sabe qué virus utilizar, para protegernos bien contra él? Pues la respuesta es sencilla: vigilando. Durante todo el año se van recogiendo muestras de pacientes de todo el mundo infectados por un virus en particular, las cuales se mandan a centros adscritos a la OMS. **Dos veces al año, los expertos se reúnen y determinan qué virus están circulando allá afuera y cuáles, por tanto, son los virus más probables para la estación siguiente.** Estos serán los que se utilicen para producir la vacuna que, más tarde, entre septiembre y octubre, se nos ofrezca para hacer frente al virus de la gripe. Pero, ¿qué pasa si durante este periodo de tiempo las copias de ese virus son tan diferentes a la madre como mencionábamos? Pues pueden

ocurrir dos cosas. La primera de ellas es que el virus que están circulando no sea igual al de la vacuna, pero sea “similar”, por lo que tus guerreros aún podrán protegerte de forma parcial (es lo que se llamaba “protección cruzada”). El otro escenario, aunque más raro, puede sonar algo más aterrador: que el virus mute completamente y nos quedemos sin protección. ¿Qué pasa en este caso? Habría que valorar si ha cambiado tanto que pueda suponer un peligro para la humanidad (como lo que pasó con la mal llamada *gripe española*, conocida como “gripe del 18”, que provocó más de 30 millones de muertos; o con la gripe pandémica de 2009) y, en consecuencia, habría que empezar a producir vacunas que tardarían esos seis meses mencionados; o, si no, aprovecharnos un poco de esta protección cruzada que nuestros guerreros nos ofrecen, para intentar, por todos los medios, no ser infectados.

Así que ya sabes: no te preocupes por tener que vacunarte cada año frente a la gripe, ya que no se trata de ninguna conspiración de la industria farmacéutica para vender más, sino que se intenta atacar a las mil y una cara de este resbaladizo enemigo, contra el cual es posible que, en el futuro, se encuentre una solución definitiva.



Para elaborar la vacuna se crece el virus de la gripe a gran escala sobre células vivas. Durante más de 70 años se ha hecho sobre huevos de gallina embrionados que se incuban varios días para que los virus inoculados se repliquen; tras recuperar el líquido amniótico, el proceso de fabricación continúa con las etapas de purificación, prueba e inactivación de los virus obtenidos. En la foto, un científico revisa cada huevo, iluminándolo, con el fin de identificar a los embrionados, a los que inocular el virus (Foto: Todd Jordan, 2017. CDC/ Emily Cramer).



¿Qué
investigas?

Los macrófagos como herramienta terapéutica en enfermedades inflamatorias crónicas



MARÍA MARTÍNEZ-ESPARZA

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular B e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB)

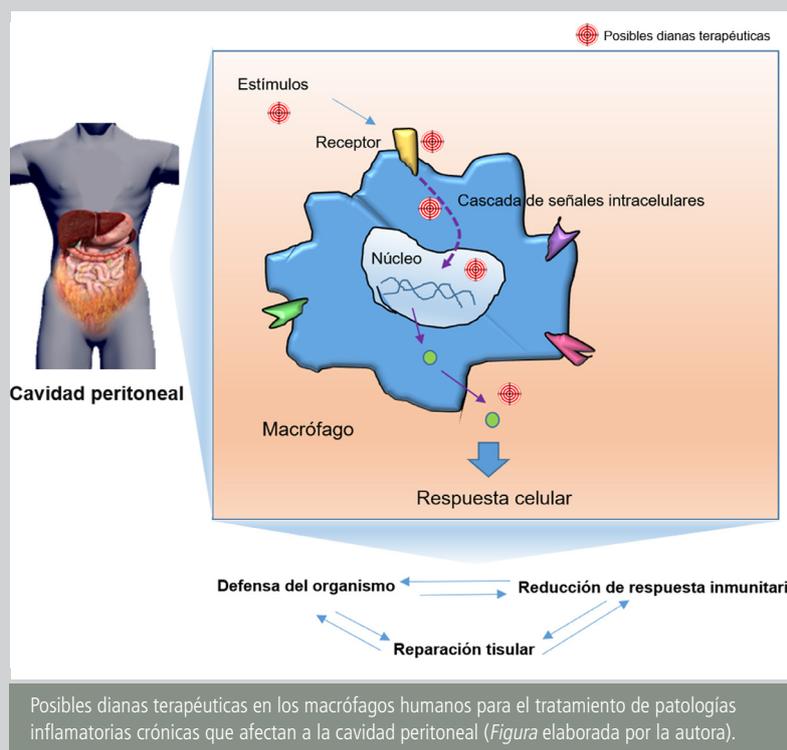
Los macrófagos son células del sistema inmunitario innato que defienden a nuestro organismo, detectando la presencia de material extraño a través de receptores presentes en su membrana y eliminándolo mediante la fagocitosis (ingestión y digestión intracelular de ese material). Simultáneamente producen una respuesta inflamatoria, que se inicia por la producción de unas sustancias (citocinas y quimiocinas) que alertan y atraen a otras células para que colaboren en su eliminación. Además, se encargan de informar y activar al sistema inmunitario adaptativo, mediante la presentación en su superficie del material extraño a los linfocitos T, que coordinan una respuesta inmunitaria global y eficaz. Por otro lado, los macrófagos pueden apagar la respuesta inmunitaria mediante la producción de citocinas antiinflamatorias, y de reparar los tejidos que se hayan podido ver afectados mediante la producción de factores de crecimiento. La actividad que desarrollan debe ser la adecuada en el

espacio y el tiempo, para poder generar una respuesta eficaz y no provocar daño a nuestro organismo.

Los macrófagos tienen un papel clave en el inicio y desarrollo de diversas enfermedades inflamatorias crónicas, como la cirrosis hepática o la endometriosis. El coste médico y social que generan estas enfermedades es muy elevado, debido a la insuficiente disponibilidad de tratamientos eficaces. En nuestro laboratorio investigamos cómo los macrófagos de las personas afectadas se diferencian de los que están presentes en individuos sanos, para poder identificar nuevos marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas que permitan mejorar los resultados clínicos en estas patologías. Para ello, estamos estudiando los estímulos presentes en la cavidad peritoneal, la expresión en la membrana de los macrófagos de los receptores a través de los cuales reconocen esos estímulos, las rutas de señalización intracelular que conducen esa

información hasta el núcleo de la célula para que la interprete y realice una actividad concreta, y las moléculas que emplea el macrófago para realizar esa actividad [véase figura]. Ensayamos también el efecto de fármacos comerciales que bloquean alguna de esas rutas de señalización y el de fármacos de nueva síntesis con actividad antiinflamatoria sobre los macrófagos *in vitro*, para su posible uso clínico.

Paralelamente, en nuestro laboratorio estudiamos el papel de los macrófagos humanos en las infecciones fúngicas provocadas por *Candida sp.*, que en pacientes inmunocomprometidos presentan elevadas tasas de mortalidad y morbilidad, para desarrollar métodos preventivos y otras alternativas eficaces a los tratamientos actuales.





A LYMPH'S LIFE

Un cómic inmunológico sobre las épicas batallas diarias de nuestro organismo

Nº12: ¿Alguna buena idea?

Con la llegada de los linfocitos B...

¡QUE YA ME VOY, QUE YA ME VOY!

Un infierno de Anticuerpos se desata sobre los invasores...

Las infelices bacterias marcadas por los anticuerpos caen rápidamente...

...víctimas de granulocitos con ganas de reducir las a gravilla.

BUENO, MUCHACHOS... SI TENÉIS ALGUNA BUENA IDEA, OS SUGIERO QUE LA DIGÁIS AHORA MISMO.

COMO NOS ENCUENTREN ESTAMOS FRITOS...

¡Y QUITADME ESTO DE UNA VEZ!

¡TE DIGO QUE NO SALE!

¡EL ANTICUERPO ÉSTE ESTÁ PEGADO A CONCIENCIA!

ME TEMO QUE VAS A TENER QUE AGUANTAR ASÍ UN TIEMPO...

TAMPOCO TE QUEDA TAN MAL.

HABRÁ QUE BUSCARTE UN APODO.

¿Ojo-cuerpo? ¿Anti-ojo?

Y AHORA EL PLAN: QUE NO NOS MATE UN GRANULOCITO Y SALIR CORRIENDO.

(NO SE ME DA MUY BIEN DISEÑAR PLANES...)

A MÍ YA ME VA BIEN.

¡El Complemento!

La batalla contra las bacterias está próxima a su fin. Hoy veremos otras funciones de los anticuerpos disparados por los linfocitos B. ¡Y os presentamos al **COMPLEMENTO**!

1

Los anticuerpos se adhieren a las amenazas, las marcan y sirven como señal para identificar al enemigo.

2

Células como los granulocitos y los macrófagos detectan estas señales y destruyen las amenazas marcadas.

3

Además existen unas proteínas llamadas del Complemento, que también son atraídas por los anticuerpos y actúan como minas.

4

Estas proteínas colaboran en la destrucción de las amenazas, que como véis, no tienen ninguna oportunidad de escapar.

También puedes seguirnos en www.alymphslife.com

