Volumen 37 • Número 1 • Enero - Marzo 2018

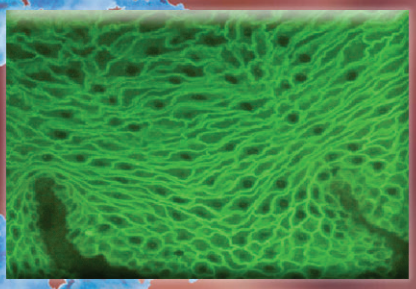
Inmunología

Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología

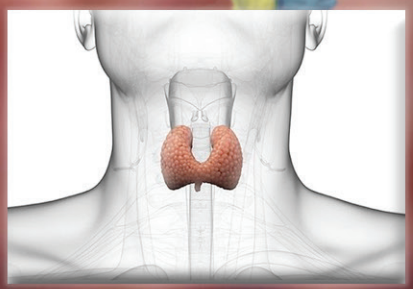
SEI

IMMUNOMEDIA

TALLERES 2017
Enfermedades ampollosas de la piel



Tiroiditis de Hashimoto



Tribuna Panorama Investigación Docencia Clínica Divulgación

www.inmunologia.org

SEI
Sociedad Española de Inmunología

¿Por qué hacerse SOCIO de la SEI?

Estudiante Predoctoral

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

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

Residente de Inmunología

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

Inmunología

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

Coordinación: 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

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

Edición: Alicia Irurzun (Editorial Hélice)
Diseño: Antonio Robles
Maquetación: Pedro Sánchez

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

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

- ***© Sociedad Española de Inmunología, 2018***
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Con el patrocinio de:

BD

inmunotek
alergia e inmunología

Volumen 37 • Número 1 • Enero - Marzo 2018

Inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO

SEI
Sociedad Española de Inmunología

Portada

2 Créditos

Índice

4 TRIBUNA

Cámara: **Presentación de la nueva secretaria** 4

5 PANORAMA

Bayo: **Anuario SEI 2017** 5

Irure: **31st European Immunogenetics and Histocompatibility…** 23

Enamorado y Català-Moll: **Report on the 31st European Macrophage…** 24

26 INVESTIGACIÓN

Cruz-Adalia: **Conventional CD4+ T cells present bacterial…** 26 Visión del autor

Magri, Comerma y Pybus: **Human secretory IgM emerges from…** 27

Álvarez-Prado: **A broad atlas of somatic hypermutation allows…** 28

Sancho y Zubiaur: **CD38 promotes pristane-induced chronic inflammation and…** 29

Álvarez-Vallina: **ATTACK, a novel bispecific T cell-recruiting antibody with…** 30

32 CLÍNICA

Rodríguez Gallego y Allende: **Reunión del GISEI 2017 y taller sobre el síndrome…** 32 Talleres SEI: Inmunodeficiencias

Balas: **Secuenciación *HLA* del Grupo GETHIT** 33 Histocompatibilidad

Tejeda-Velarde, Hernández, Moga y Villar: **Cadenas ligeras libres en suero: estudio del…** 36 Inmunoquímica

Carrasco y Prada: **Enfermedades ampollosas de la piel** 38 Autoinmunidad

42 DOCENCIA

Corell: **El equipo IMMUNOMEDIA: reinventando la docencia y…** 42

46 DIVULGACIÓN

Fariñas: **Tiroiditis de Hashimoto** 46 A pacientes

Pregunta al experto: **Asociación Española de la Tiroides (AET)** 48

Gil Pulido: **Gripe y sistema inmunitario (II): Pasado, presente y…** 49 A todos los públicos

Cámara: **Utilidad de la citometría de flujo en las alergias…** 52 ¿Qué investigas?

Sánchez: **Nº 13: Inmolación o victoria** 54 Tira cómica

PORTADA: Foto central: Bacteria comensal en el intestino humano, sumergida en el *mucus* y recubierta dualmente por la SIgM pentamérica y la SIgA dimérica. La IgM secretora procede de linfocitos B de memoria preexistentes y podría ayudar a anclar una amplia diversidad de comunidades comensales al *mucus* (Obra de Daniel Segura-Garzón). Los créditos de las restantes imágenes de portada pueden verse en sus respectivos apartados.

Presentación de la nueva secretaria

Carmen Cámara Secretaria- Junta Directiva de la SEI

En esta primera Tribuna como secretaria de la SEI, en primer lugar quiero agradecer a todos los que me habéis dado vuestro apoyo para que ocupe este cargo. Me siento como ante una nueva "residencia" y, por ahora, lo que estoy haciendo es aprender de mi "tutora", Belén de Andrés. Le agradezco su fantástico trabajo durante estos cuatro años y que siempre se muestre dispuesta a guiarme y enseñarme en este tiempo de transición. Los relevos en la Junta Directiva aportan siempre nuevos rumbos para el trabajo de la misma. En este breve tiempo que llevo en formación, he visto claramente que uno de los objetivos de nuestra presidenta, África González, es aumentar la visibilidad de nuestra sociedad e intentar que ocupe el lugar que merece como interlocutora ante la Administración en todos los temas relacionados con nuestra especialidad. Por poner un ejemplo, el mes pasado tuvo lugar una reunión con el director del Instituto de Salud Carlos III para hablar de la poca inversión en proyectos de investigación de dicho centro en un tema tan importante como las vacunas. No sólo con la Administración es importante asegurar esta posición, sino ante el resto de sociedades científicas y otros organismos como la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Como ejemplo de trabajo con otras sociedades científicas, se está preparando un convenio marco de colaboración para desarrollar actividades comunes en la terapia celular/genética linfocitaria (por ejemplo, la terapia con receptores antigénicos quiméricos CAR). En cuanto a la ONT, hay prevista una próxima reunión para abordar la problemática de la falta de inmunólogos en muchos de los Laboratorios de Histocompatibilidad de nuestro país. Las primeras legislaciones sobre el tema (resolución del 27 de junio de 1980 de la Secretaría de Estado para la Sanidad) establecían que los laboratorios de Histocompatibilidad debían estar dirigidos por un Facultativo Especialista en Inmunología, auxiliado al menos por otro inmunólogo. Esta obligatoriedad se obvió posteriormente a golpe de Reales Decretos (RD 2070/1999 y RD 1723/2012). En ellos, esta frase se cambia por "garantizar la disponibilidad de un laboratorio de inmunología y una unidad de histocompatibilidad con los medios técnicos y humanos necesarios para garantizar la correcta realización de los estudios inmunológicos necesarios para la monitorización pre y postrasplante". Además, el RD 1723/2012 establece que la ONT será la que evalúe y acredite a los centros y servicios. En el momento que vivimos, con la amenaza permanente de la idea de aplicar la Troncalidad a los programas formativos, es importante que consigamos reivindicar un área como la Histocompatibilidad como específica de Inmunología y, a ser posible, de forma exclusiva.

Otro de los temas que tendremos que abordar durante este período que ahora comienza, es precisamente el de la Troncalidad. La ministra de Sanidad, Dolors Montserrat, no ha abandonado el proyecto sino que ha establecido un nuevo grupo de trabajo dentro del Consejo Interterritorial para modificar el proyecto anterior. Tendremos que ver si sólo modifican el tema presupuestario que originó la sentencia del Tribunal Supremo, o aprovechan para incluir los cambios que varias de las sociedades científicas propusimos. Las escasas informaciones que nos filtran las CC. AA. apuntan a que sólo se está trabajando en el tema presupuestario.

Acabo esta primera Tribuna para animar a todos los jóvenes en formación de nuestra sociedad para participar en el 5.º Congreso Europeo de Inmunología (ECI) en Ámsterdam. La SEI ha ofrecido 30 becas para ellos, pero es necesario para poder obtenerlas ser primer autor de uno de los *abstracts* y os recuerdo que el plazo de envío de dichos *abstracts* acaba el 23 de abril según la web del congreso.

Un abrazo muy fuerte para toda la comunidad SEI.

Carmen Cámara Hijón
Inmunología Clínica
Hospital San Pedro de Alcántara
Cáceres
Tel: +34 927621336
E-mail: carmen.camara@salud-juntaex.es

Coordinadores de sección:
Rafael Sirera, Laura Grau

ANUARIO SEI 2017

Mercé Bayo y Junta directiva de la

Estimados socios,

En este anuario, Mercé Bayo y la Junta directiva de la Sociedad Española de Inmunología recopilan las actividades realizadas a lo largo del año 2017.

1. JUNTA DIRECTIVA

La Junta directiva se ha mantenido en el 2017, con la excepción de la inclusión de **Carmen Cámara** como secretaria, cargo que, durante un año, compartirá con Belén de Andrés, hasta su salida en mayo del 2018.

Presidenta:
África González Fernández

Vicepresidenta:
Rocío Álvarez López

Secretaria:
Belén de Andrés Muguruza /Carmen Cámara

Tesorero:
Manel Juan Otero

Vocales:
Alfredo Corell Almuzara
Sara Calleja Antolín
Arántzazu Alfranca González
Francisco Borrego Rabasco
Carmen Rodríguez Hernández
David Sancho Madrid
Ricardo Pujol Borrell

Se mantuvieron **tres reuniones de la Junta Directiva**: el 3 de febrero, el 26 de mayo y el 6 de octubre de 2017.

2. FUNDACIÓN INMUNOLOGÍA Y SALUD

Se crea la Fundación Inmunología y Salud con 98 votos a favor y 6 en contra, y se procede a firmar la **FUNDACIÓN INMUNOLOGÍA Y SALUD**, contando con todos los miembros de la Junta Directiva como miembros del patronato. Se aprueba el diseño del logo:

Fundación Inmunología y Salud

3. TRONCALIDAD

Se han mantenido dos reuniones (14 de febrero y 6 de septiembre del 2017) con el director general en el Ministerio de Sanidad, Carlos Moreno. Permanece la postura que llevó a la anulación del Real Decreto (RD) y, por tanto, el programa formativo de los especialistas de Inmunología se mantiene. Se comenta que puede actualizarse para incluir las competencias adquiridas en la Especialidad, lo que se traslada a los miembros de la Comisión Nacional de la Especialidad. Finalizado el juicio en

el que se anula el RD, se han recibido **4090,33 euros de pago de las costas de este juicio.**

La SEI en prensa

- Las especialidades y el 'freno' a la troncalidad: el consenso, única salida
- Debate: el futuro de la troncalidad

4. CONGRESOS

Nacionales:

- **39.º Congreso SEI-ALICANTE 2016**. Organizador: JOSÉ MIGUEL SEMPERE. Se cerró la tesorería del congreso con balance positivo: **9769,88 euros.**
- **40.º Congreso SEI-ZARAGOZA 2017**. Organizador: ALBERTO ANEL. Número de asistentes: 425. Número de comunicaciones y pósters: 78 orales y 185 pósters. Se cerró la tesorería del congreso con balance positivo: **28558,90 euros.**

40.º Congreso de la SEI. Mayo 2017

- Web oficial
- RAFER/eventos
- Feriade
- Longwood
- Bellvitge. Premio al mejor póster

- **41.º Congreso SEI-SEVILLA 2019.** Organizador: ANTONIO NÚÑEZ. Se inicia la organización del congreso de Sevilla, que tendrá lugar del 29 de mayo al 1 de junio de 2019.

5th European Congress of Immunology (ECI) 2018.

Se celebrará del 2 al 5 de septiembre en Ámsterdam. Se han mantenido reuniones del comité científico y ejecutivo, y se han decidido los ponentes y moderadores:

- **Sesión Plenaria:** FRANCISCO SÁNCHEZ MADRID.
- **Ponentes:** EVA MARTÍNEZ CÁCERES Y PABLO PELEGRÍN VIVANCOS.
- **Moderadores:** RICARDO PUJOL, FRANCISCO SÁNCHEZ MADRID, ÁFRICA GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ.

Miembros de la SEI en ECI 2018:

RICARDO PUJOL: Miembro del comité científico- ECI 2018

ÁFRICA GONZÁLEZ: Miembro del Steering Committee

6th European Congress of Immunology (ECI) 2021. Está aún pendiente de decidirse la sede. Se ha desestimado que sea en Estambul, como inicialmente estaba previsto. Se valorará una propuesta de la sociedad turca por parte de la EFIS (European Federation of Immunological Societies) para celebrar en otro país europeo.

5. OTROS CONGRESOS/ JORNADAS

- IV Reunión Científica del Grupo Español de Inmunoterapia (GEIT) (Barcelona– enero de 2017).
- Acuerdo de colaboración con la Fundación de investigación CRIS CONTRA EL CÁNCER (1 de mayo de 2017).
- "EMBO Workshop on Antigen Processing and Presentation". Organizado por MARGARITA del VAL (Salamanca –del 28 al 31 de mayo de 2017). La SEI concedió cuatro becas de 250 euros.
- Apoyo al escrito "Recomendaciones para la búsqueda de soluciones en el ámbito de las enfermedades raras" (Asociación Española de Pediatría, junio de 2017).
- "NK Cell Day", Hospital Infantil Universitario de la Paz (Madrid –16 de junio de 2017).
- "The myeloid family reunited in Biology and Disease". Organizado por DAVID SANCHO. (Madrid – del 21 al 23 de septiembre de 2017). Apoyo de la SEI con aval y una bolsa de viaje de 300 euros.
- "2nd Meeting of the B cell network (NetB): pathogenic disorders associated with B cell dysfunction". Organizado por BELÉN de ANDRÉS, Mª LUISA GASPAR, YOLANDA CARRASCO y IGNACIO MORENO de ALBORÁN (Madrid –Centro Nacional de Biotecnología, 5 y 6 de octubre de 2017). Concedido aval de la SEI. Recibida subvención.
- 12.° Congreso Nacional de Pacientes con cáncer (Madrid –del 23 al 26 de noviembre de 2017). Ponente: ESTELA PAZ ARTAL, en representación de la SEI.
- Apoyo a la International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) para la organización de IPIC 2017 (International Primary Immunodeficiencies Congress).
- Apoyo a la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), aval científico de la SEI al curso *online*: "Formación continuada en inmunodeficiencias secundarias", organizado por SILVIA SÁNCHEZ-RAMÓN.
- Aprobación para la organización de la conferencia "17th European Meeting on Complement in Human Disease" (Madrid –EMCHD 2019), organizada por SANTIAGO RODRÍGUEZ de CÓRDOBA.
- Apoyo al curso "Título Experto en Inmunología e Inmunoterapia en Cáncer. 1ª Edición" (Madrid –Universidad Francisco de Vitoria, 2016-2017), organizado por RAFAEL SIRERA.
- Apoyo al IV Simposio sobre Investigación Biomédica "Avances y Perspectivas en Inmunología e Inmunoterapia", organizado por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y el Instituto de Investigaciones Biomédicas ALBERTO SOLS (UAM-CSIC, 19 de mayo).

Investigadores españoles abordan hoy en Madrid los últimos avances en Inmunología e Inmunoterapia

6. BECAS SEI CONCEDIDAS

(Figura elaborada por Mercé Bayo y Belén de Andrés)

	Importe	Becas SEI	Euros
V CURSO HISTO-COMPATIBILIDAD - Barcelona	300	1	300
40.° CONGRESO SEI - Zaragoza	230	30	6900
BECA FOCIS	500	1	500
BECA ESID	290	2	580
BECA EMBO	250	4	1000
Premios a mejor póster y comunicación	Gratuidad socios, 1 año	2	100
TOTAL		40	9380

7. DIVULGACIÓN

PÁGINA WEB DE LA SEI: http://www.inmunologia.org/

- Responsable de la web y del *mailing*: ROGER COLOBRAN.
- Empresas patrocinadoras: Becton Dickinson, Inmunotek y Santa Cruz.
  - La SEI recoge en su web todas sus actividades, noticias, becas, educación, sanidad, investigación y eventos de interés para sus socios, así como ofertas de trabajo.
  - Durante 2017, tuvimos 114000 páginas visitadas por parte de 25000 usuarios.

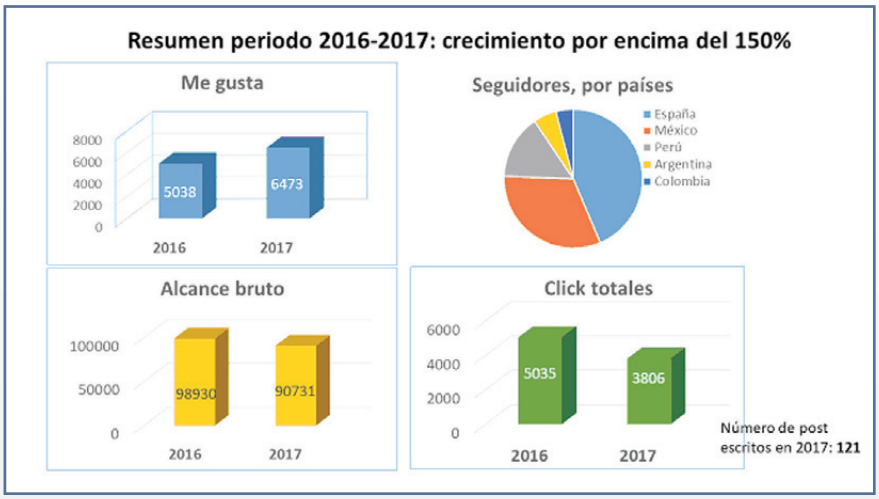
AÑO	2014	2015	2016	2017
Sesiones	24800	39872	44720	47201
Usuarios	12314	21098	23609	25635
Nº visitas a páginas	77430	102930	111572	114107
Nuevo visitante (%)	49,8	52,3	51,7	53,1
País-España (%)	74,77	66,92	70,98	72,8
Otros países (%)	25,23	33,08	29,02	27,13

  - La web sigue mejorando y se han incluido enlaces a otras sociedades donde la SEI es miembro (EFIS, FOCIS, IUIS, COSCE).
  - La secretaria remitió solicitud para la inclusión de la web de la SEI en el Ministerio de Sanidad (19 de junio de 2017), pendiente de respuesta.

REDES SOCIALES

- Responsable: JESÚS GIL
- Divulgador: JESÚS SÁNCHEZ

- Twitter con más de 900 seguidores.
- Linked-in
- Durante el periodo 2016-2017 la página de Facebook de la Sociedad Española de Inmunología **ha ganado 1435 nuevos** "Me gusta" y **90 000 visitas mensuales (64 % de mujeres y 36 % de hombres)**. Entre los grupos de edad que más interés muestran en nuestro contenido, se engloban los comprendidos entre los 25 y los 34 años. Se tienen seguidores **prácticamente por todo el mundo**, aunque la mayoría son españoles (apróx. 50 %), mexicanos (33 %), peruanos (15 %), argentinos (5 %) y colombianos (5 %).



CÓMICS

PRENSA, RADIO, TELEVISIÓN

La SEI ha estado presente en Radio 5, televisión, prensa y distintos medios de comunicación.

Apoyo a vacunas

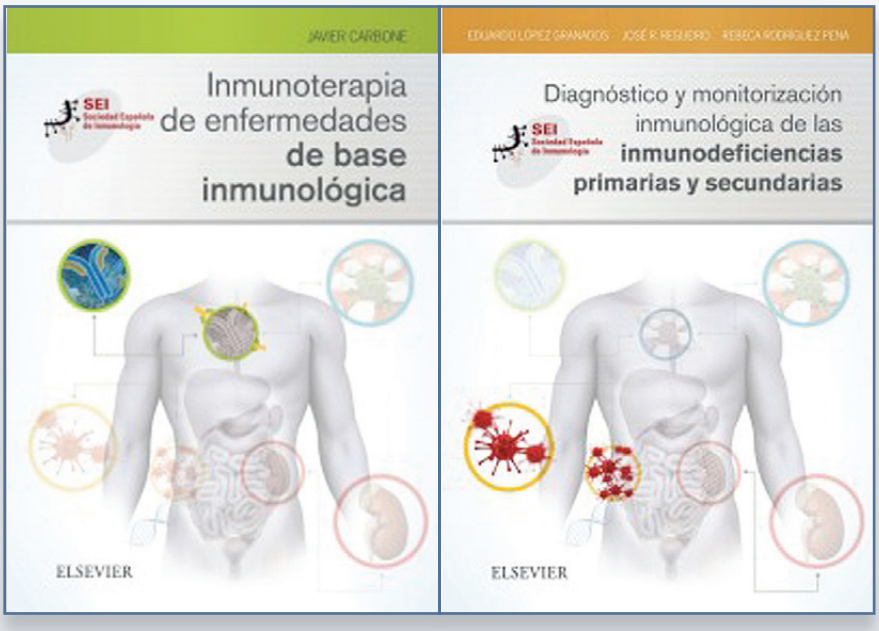
- La Sociedad Española de Inmunología lamenta la "gran irresponsabilidad" de Senra
- La SEI lamenta la "gran irresponsabilidad" de la eurodiputada Lidia Senra
- África González: "La gente antivacunas pone en peligro a sus hijos y al resto de la población"

África González, presidenta de la Sociedad Española de Inmunología

África González: «Galicia está tirando con fuerza de la nanotecnología, hay buenos mimbres»

LIBROS

- Reedición del libro ***Los misterios del sistema inmunitario***, con apoyo de GSK para la impresión de 5000 ejemplares. Se han remitido a comunidades autónomas, bibliotecas y colegios.
- **Monografías Elsevier** avaladas por la SEI:
  - *Inmunoterapia de enfermedades de base inmunológica* (coordinado por JAVIER CARBONE; septiembre de 2017).
  - *Diagnóstico y monitorización inmunológica de las inmunodeficiencias primarias y secundarias* (coordinado por EDUARDO LÓPEZ GRANADOS, JOSÉ R. REGUEIRO y REBECA RODRÍGUEZ; diciembre de 2017).



Y, previstas para publicar en 2018:

- *Diagnóstico y monitorización inmunológica de las enfermedades autoinflamatorias* (ARÓSTEGUI/YAGÜE)
- *Diagnóstico, monitorización y tratamiento inmunológico de las enfermedades alérgicas* (GONZÁLEZ MUÑOZ/SUBIZA GARRIDO-LESTACHE; enero de 2018)
- *Diagnóstico y monitorización inmunológica de las enfermedades autoinmunitarias* (FERNÁNDEZ PEREIRA/PLAZA LÓPEZ; mayo de 2018)
- *Diagnóstico y monitorización inmunológica de las neoplasias leucocitarias* (MUÑOZ CALLEJA/MINGUELA; septiembre de 2018)

DÍA DE LA INMUNOLOGÍA, 29 abril 2017. Tema: alergia

- Responsable (*Community Manager*): JESÚS GIL.

La SEI aprovechó **sus redes sociales y el blog** Immunonews no sólo para transmitir los eventos repartidos en las distintas ciudades del país, sino también para romper fronteras y hacerse eco por todo el mundo, especialmente en los lugares de habla hispana:

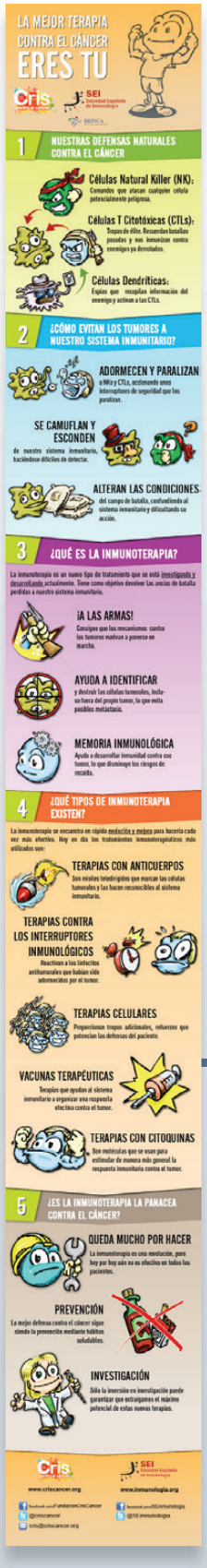
CANTABRIA: Involucrando a los estudiantes de la ESO y Bachiller

- Estudiantes de 3º de la ESO del Colegio Esclavas (Santander) tuvieron la oportunidad de conocer cómo funciona el sistema inmunitario de la mano de Marcos López Hoyos.
- Estudiantes de 2º de Bachillerato de la región tuvieron la oportunidad de poner a prueba los conocimientos adquiridos a través de un **concurso de redacción** a la pregunta: "¿Para qué sirve la Inmunología?" en 800 palabras. Los premios fueron posibles gracias al patrocinio de *The Binding Site*. El tribunal, compuesto por Marcos López Hoyos (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL), Jesús Merino (Universidad de Cantabria) y Ramón Merino (Instituto de Biotecnología de Cantabria-CSIC), otorgó cinco premios:

  1. Penélope Ruiz Ruiz del Olmo (IES San Miguel de Meruelo)
  2. María Sasía García (Colegio San Agustín, Santander)
  3. Jorge Berrio Valdor (Colegio La Paz, Torrelavega), Sandra Solares Carrillo (IES El Astillero) y Pablo Garmendia Pérez (Colegio San Agustín, Santander).

MADRID: Charlando sobre vacunas y sistema inmunitario

- **Charlas** de Isabel Cortegano y María Montes en Majadahonda (Unidad de Inmunología del CNM-ISCIII) bajo el lema: "Vacunas y respuesta inmune".
- **Sociedad de Inmunología de la Comunidad de Madrid (SICAM)**, bajo el lema de "La epopeya de la viruela como ejemplo del éxito de las vacunas" y "Las vacunas nos protegen a todos: incluso a los no vacunados" (ambas a cargo de Daniel López Rodríguez, Centro Nacional de Microbiología del ISCIII).
- **Charla** de José Ramon Regueiro: "Para qué sirve la Inmunología".
- **Hospital Universitario La Paz**: a través de su cuenta de Twitter, **charlas a estudiantes de Medicina y Bachillerato**, y también animando a los trabajadores a participar en un "mural de batalla".



VALENCIA: Inmunodeficiencias primarias

- V Semana Internacional de las Inmunodeficiencias Primarias (Hospital Universitario de la Fe, Valencia).
- A cargo de Rafael Sirera, se llevaron a cabo actividades divulgativas entre los estudiantes de Biotecnología de la Universidad de Valencia.

VALLADOLID: "Tus defensas salen de cañas"

Alfredo Corell. Bajo el proyecto Immunomedia, "Tus defensas salen de cañas", en el café-bar Piagama de Valladolid.

DOI 2.0: Extendiendo el DOI más allá de nuestras fronteras

La SEI organizó la **"Semana de la alergia"** en Facebook, Twitter y el Blog: cómo se monta una respuesta alérgica, por qué el número de alergias aumenta año tras año y cuáles son los últimos avances en el tratamiento de la inmunoterapia contra la alergia, entre otros. Esas dos últimas preguntas se engloban dentro de la **entrevista concedida** por José Luis Subiza, director de Inmunotek, empresa patrocinadora, junto con **Inmunomedia** y la **Fundación Española para la Ciencia y Tecnología (FECYT)** del concurso realizado el día 29 de abril entre todos nuestros seguidores.

Colaboración con la Fundación CRIS CONTRA EL CÁNCER para el desarrollo de un *flyer* dedicado a la inmunoterapia contra el cáncer, que se englobó dentro de la semana de divulgación en redes y tuvo una gran aceptación entre el público, especialmente en Twitter.

8. REVISTA *INMUNOLOGÍA*

Se inicia un nuevo periodo en la revista durante 2017:

Coordinador General:	Rafael Sirera
Coordinadora Clínica:	Luisa Vargas
Coordinador Divulgación:	Jesús Gil
Asistente editorial:	Laura Grau

- La revista está completamente *online*, con periodicidad trimestral. Se plantea renovar el comité editorial, con miembros activos que participen en la revista. Se han incluido diversas secciones, y se están potenciando las colaboraciones.
- Desde que se abrió la cuenta en ISSUU en 2015, hemos tenido **más de 21 000 lecturas.**
- Empresas colaboradoras con la revista: Inmunotek y Peprotech.

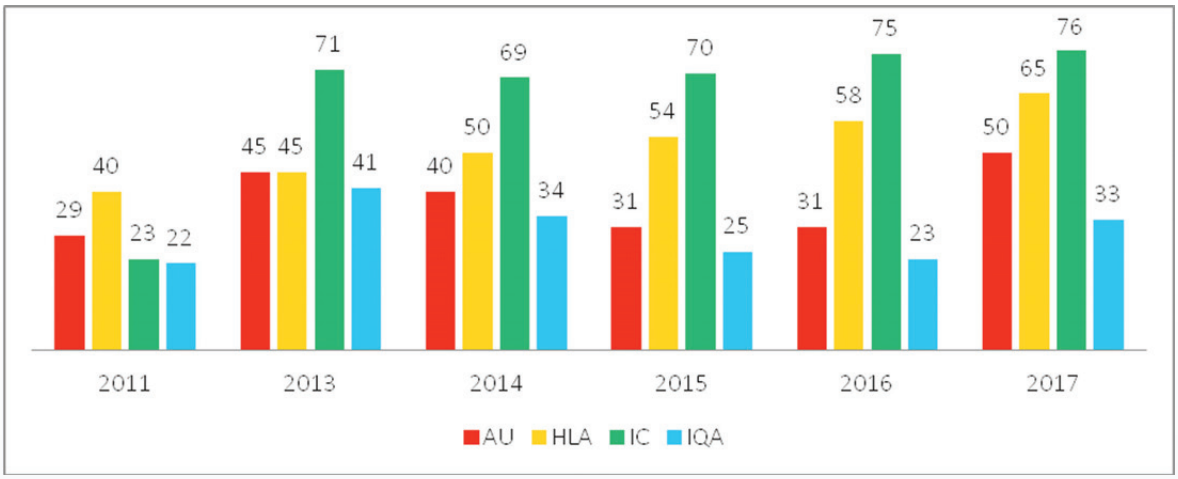
9. MICROMECENAZGO

Se seleccionaron para micromecenazgo un total de 10 proyectos de investigación. Pendiente de que la Fundación esté totalmente operativa para poder ponerlos en marcha.

10. GECLID, EL PROGRAMA DE CALIDAD DIAGNÓSTICA

- Directora del Centro Responsable: Lydia Blanco
  Responsable del Programa: Carmen Martín
  Asesor del programa. Alfredo Corell

  - Desde el 1 de enero de 2017, el programa se ubica en el Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León (CHEMCYL). El convenio tiene una duración inicial de cinco años (2017-2021).
  - La **Comisión de Calidad de Inmunología Diagnóstica** (CCID) se mantiene sin cambios. En el comité de HLA, se incorporan Antonio Balas y Dolores Planelles y **causa baja** José Luis Vicario. El resto de comités de los subprogramas analíticos permanece inalterado.
  - Celebración de la Asamblea de usuarios de GECLID: mayo de 2017.
  - Se constituye el **Comité Asesor de Formación**, responsable del contenido y seguimiento de los cursos, integrado por seis miembros (Arántzazu Alfranca, Gonzalo Ocejo, Rafael Sirera, Mercedes Martí, el Director del subprograma de Formación y la Responsable del Programa GECLID), siendo el enlace con la CCID, Arántzazu Alfranca, actual secretaria de la CCID.
  - Se han **puesto en marcha seis esquemas nuevos**: tipaje HPA, calprotectina, anticuerpos antineuronales, anticuerpos frente al receptor de la fosfolipasa A2, monitorización del tratamiento con anti-TNF (adalimumab, rituximab, etanercept) y monitorización del tratamiento con anti CD20 (rituximab).
  - Organización de **dos talleres**: **1)** CD25 soluble en suero, con interés creciente en linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), en colaboración con el grupo de inmunodeficiencias; **2)** anticuerpos y genética de GSTT1, con interés en los casos de rechazo de trasplante hepático con la colaboración de BDR/Diagnostica Longwood.
  - Nueva aplicación para la generación de los **informes de laboratorio, con más de 3 000 informes** al cierre del año; 117 rondas de intercomparación de 42 esquemas, con 728 participaciones y se han distribuido 8093 especímenes a 224 laboratorios/secciones de 99 hospitales en España, Portugal, República Checa y Chile. El importe correspondiente a las inscripciones de 2017 asciende a **117 961,59 euros**. La participación de Laboratorios/Centros diagnósticos por subprogramas ha sido al alza en todos ellos:



Evolutivo de Laboratorios participando en cada subprograma (n=224). AU= autoinmunidad; HLA= Histocompatibilidad e inmunogenética; IC= Inmunidad celular (programa conjunto SIC); IQA=Inmunoquímica y Alergia.

AÑO	Autoinmunidad	Histocompatibilidad e inmunogenética	Inmunidad celular	Inmunoquímica y Alergia	Total
2011	29	40	23	22	114
2012	43	43	29	38	153
2013	45	45	71	41	202
2014	40	50	69	34	193
2015	31	54	70	25	180
2016	30	58	75	23	184
2017	**50**	**65**	**76**	**33**	**224**

- Se han establecido nuevas colaboraciones con la **Asociación de Enfermos Celiacos de Castilla y León (ACECALE)** y **la de Enfermedades Autoinmunes y Vasculitis (EAVACYL)**, además de mantener las existentes **(ADIVA, diabetes; y AEDAF, de angioedema familiar)**.

COLABORACIÓN CON FACE (Federación de Asociaciones de Celiacos de España).

↳ ACECALE colabora con la Sociedad Española de Inmunología

- Se ha incorporado como colaborador el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda; y se mantienen las colaboraciones con Valdecilla, la Arrixaca, la Paz, el Hospital Universitario Ramón y Cajal, el Clínico y el Río Hortega de Valladolid, la Clínica Universidad de Navarra, el Hospital Puerta del Mar y el Hospital Infanta Cristina de Badajoz.
- Se ha establecido un espacio permanente de GECLID **en la revista *Inmunología*.**
- **102 actividades formativas**. Cursos GECLID 2017:

  CURSO FC-1: "Introducción a la calidad en el laboratorio".

  CURSO FDT-IP1: "Informes diagnósticos en inmunodeficiencias".

CURSO FDT-IP3: "Informes diagnósticos en trasplantes".
CURSO FDT-IP2: "Informes diagnósticos en patologías autoinmunes".

11. GRUPOS / TALLERES DE LA SEI

GEAI (Grupo de Autoinmunidad)

- **Presentación de los resultados del taller de Autoinmunidad (Congreso Alicante 2016)**. "Estudio comparativo de los métodos de análisis para anticuerpos anti-proteínas citrulinadas".
- **Libros *Inmunología Clínica: Casos Clínicos Autoinmunidad* III y IV**

- **Propuesta para el Taller de 2018**. Anticuerpos anti-nucleosoma. Organizado por Beatriz Rodríguez-Bayona (Sección de Inmunología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva) y Carmen Rodríguez (Servicio de Inmunología, UGC Hematología e Inmunología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz).

GISEI (Grupo de Inmunodeficiencias)

- **ESID: call for participation in "unPAD" study** (unclassified antibody deficiency) (enero de 2017).
- Documento con los objetivos del grupo de Inmunodeficiencias de la GISEI (febrero 2017).
- Libro: ***INMUNODEFICIENCIAS. Casos clínicos comentados*** (2017); disponible en ISSUU.
- Información sobre varios temas: becas ESID, obituario David Webster, ADA-SCID.
- Participación en la mesa redonda sobre el cribado neonatal, en el Congreso de los Diputados.
- Comisión científica de la SEI (GISEI). Emisión de informes.

GETHIT (Grupo español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante).

- Manuel Muro y Dolores Planelles
- Talleres:
  - **Taller de Histocompatibilidad 2017**: Actualización sobre nuevos alelos *HLA* descritos en España durante el año 2017.
  - **Participación en el "17th International Histocompatibility and Immunogenetics Workshop" (IHIW)**, organizado por Marcelo Fernández Viña (Stanford Blood Center, California, EE.UU.).
- **Proyectos en marcha:**
  - **Proyecto Internacional "Estudio de Distribución Alélica HLA por NGS en población sana de España"**. Proyecto colaborativo entre varios Centros del GETHIT y la Universidad de Stanford (liderado por Marcelo Fernández-Viña)
  - **Proyecto Internacional "Estudio de Distribución Alélica KIR por NGS en población sana de España"**. Proyecto colaborativo entre varios Centros del GETHIT y la Universidad de Stanford (liderado por Marcelo Fernández-Viña)
  - **Proyecto Nacional sobre Trasplante Haploidéntico** en colaboración con el GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético de la Sociedad Española de Hematología).
- **Reunión anual del Grupo GETHIT- SEI. Histocompatibilidad y Trasplante – 2017,** durante el 40.º Congreso de la SEI (Zaragoza, 25 de mayo de 2017).

  Temas tratados:
  - Consecuencias de los llamamientos masivos de donantes de médula ósea
  - Consentimiento Informado en Histocompatibilidad: ¿necesidad u obligación?
  - Actualización sobre nuevos alelos *HLA* descritos en España
  - Genotipificación NGS y polimorfismo génico. Taller Internacional NGS en *HLA-KIR*
  - Evolución del Trasplante haploidéntico y Proyecto *KIR*
- **Participación en otras Sociedades:**
  - **Sociedad Española de Trasplantes (SET)**. Miembro del GETHIT-SEI, elegido Secretario (Marcos López Hoyos) y vocal (Manuel Muro) de la Junta directiva de la SET.
  - **Reunión del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) 2017**. Dolores Planelles como representante del GETHIT.

Otras actividades:

- **Impulso de la sección de la web GETHIT en la página de la SEI,** dando difusión, actualización de los proyectos en marcha y propuestas e información del Grupo GETHIT. Coordinador: Manuel Muro.

– **Programa de trabajo de la reunión del grupo GETHIT en Zaragoza.**

– **Noticias de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), obituarios.**

GEIT (Grupo español de Inmunoterapia)

- IGNACIO MELERO en el *ABC*: "La Inmunoterapia del cáncer ante el espejo".
- **Libro *Inmunoterapia frente al cáncer: utilización del sistema inmunitario para combatir el cáncer*.** Disponible en ISSUU.
- **Aragón TV dedica un reportaje a la Inmunoterapia del cáncer.**

GÉTICA (Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer)

Organización del IV Foro de Inmunología traslacional e Inmunoterapia del cáncer (Madrid, del 8 al 10 de marzo de 2018).

NUEVO GRUPO: Creación de un nuevo grupo de trabajo de la SEI dedicado a la NORMATIVA ISO 15189

Memoria de actividad ENAC 2016

Encuesta de la jornada de acreditación ENAC 2016

Presentación de la acreditación ENAC en el congreso de Alicante (2016)

12. PARTICIPACIÓN Y COLABORACIÓN CON SOCIEDADES CIENTÍFICAS

IUIS (International Union of Immunology Societies)

- La SEI es miembro de IUIS
- Se nombra representante de la SEI en la IUIS a DAVID SANCHO.
- El próximo congreso **17th ICI - IUIS 2019** será en **Beijing** (del 25 al 30 de abril, 2019). La Asamblea también votó la ciudad donde se celebrará el 18th ICI: **Ciudad del Cabo (Sudáfrica).**

EFIS (European Federation of Immunological Societies)

- La SEI es miembro de EFIS
- PABLO ENGEL es **secretario general de la EFIS** (2016-2018).
- Se abre un proceso para valorar si Madrid podría organizar el congreso ECI 2021 o 2024, a través de la Sociedad Madrileña de Inmunología (ESTELA PAZ).
- La EFIS convoca diversas ayudas como becas para los socios de las sociedades científicas europeas.

FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies)

- La SEI es miembro de FOCIS
- SILVIA SÁNCHEZ-RAMÓN, representante de la SEI en el Comité ejecutivo de FOCIS.
- La SEI apoya con una beca de 500 euros la asistencia al congreso 2017 (del 14 al 17 de junio 2017, Chicago).
- La fecha del próximo Congreso FOCIS **será 20-23 de junio de 2018.**

EFI (European Federation of Immunogenetics)

- Firma de acuerdo de cooperación entre EFI y SEI (25 de abril de 2017)
- Nombramientos de la SEI como miembros para la EFI y European Board Transplant Immunology (UEMS-EBTI). A la espera de aprobación:
  - EDUARD PALOU RIVERA, *as* EFI *committee member in the Accreditation Committee for the Regions 9 and 10A (Spain and Portugal) , and Junior Secretary in the* UEMS-EBTI *Assembly*.
  - MANUEL MURO, *as* EFI *Committe member in the Education Commmittee*.
  - DOLORES de JUAN ECHÁVERRI, EFI *member, as our* SEI *representative in the European Board Transplant Immunology* (UEMS-EBTI).

13. APOYO A ASOCIACIONES / SOCIOS

La SEI ha seguido apoyando a organizaciones o socios en actividades científicas, premios o becas relacionadas con los objetivos de la SEI.

- Acuerdo de transparencia sobre el uso de **animales en experimentación científica** en España. Promovido por la COSCE.
- Contrato de Edición de Obra: **Inmunoterapia de Enfermedades de Base Inmunológica**
- Apoyo a COSCE (MARGARITA DEL VAL). Votación en marzo de 2017: MARGARITA DEL VAL elegida Vocal de COSCE - Representará a 37 sociedades en la vocalía de **"Ciencias de la Vida y de la Salud de la Junta de Gobierno de COSCE"**.
- Colaboración con Fundación **CRIS-CÁNCER** para actividades divulgativas.

↳ CRIS y la Sociedad Española de Inmunología se unen para potenciar la inmunoterapia

↳ La fundación CRIS y la Sociedad de Inmunología colaboran en la lucha contra el cáncer

- Carta de la SEI con solicitud de inclusión del **cribado neonatal** de las inmunodeficiencias graves en el próximo consejo interterritorial (29 de mayo de 2017).
- **Asistencia a mesa redonda sobre cribado neonatal** de Inmunodeficiencias primarias. Congreso de los Diputados (23 de octubre de 2017). Reunión con políticos en el parlamento, promovido por la sociedad de pacientes con inmunodeficiencia primaria (AEDIP), para tratar sobre el cribado neonatal, con participación de diversos inmunólogos, incluyendo JUANA GIL, RAFAEL SOLANA Y ÁFRICA GONZÁLEZ.

AEDIP EN EL CONGRESO

↳ Por una vida más allá de 'la Burbuja', Mesa redonda en el Congreso de los Diputados

Varios inmunólogos asistieron, en el Congreso de los Diputados, a la mesa redonda sobre cribado neonatal: Juana Gil Herrera, Rafael Solana y África González-Fernández.

- Elaboración de convenio para **CARS:** SEI colaborará a través de GEIT y GÉTICA. Con las sociedades de Hematología y Hemostasia (SEHH), Oncología Médica (SEOM), Terapia Génica y Celular (SETGYC), y Transfusión (SETC).
- **Recurso de alzada** a la plaza del Hospital de Granada en la que se solicita plaza de FEA Análisis Clínicos para funciones de un especialista en Inmunología. Desestimado el recurso por parte del Servicio Andaluz de Salud.
- **Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC).**
- **Apoyo a la Asociación Española de laboratorios de Medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos (AELMHU) y la Federación española de enfermedades raras (FEDER).**
- **Iniciativa contra la pseudoterapias:** Carta a COSCE para solicitar apoyo de otras sociedades científicas en un documento común.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SEI

↳Los últimos tratamientos inmunológicos de la esclerosis múltiple

14. AVALES DE LA SEI

- **Manuscrito**: "Documento de recomendaciones sobre el manejo inmunosupresor de la uveítis anterior no infecciosa no neoplásica"; solicitado por JOSÉ M. GARCÍA RUIZ DE MORALES.
- **Manuscrito**: "Recomendaciones para el estudio genético e inmunológico en la disfunción reproductiva". Conferencia de consenso. Autores: MARÍA C. ALONSO-CEREZO; MERCEDES CALERO RUIZ; VENANCIO CHANTADA-ABAL; LUIS ALFONSO de la FUENTE-HERNÁNDEZ; INMACULADA GARCÍA-COBALEDA; CARLOS GARCÍA-OCHOA; JOSÉ MIGUEL GARCÍA-SAGREDO; ROCÍO NÚÑEZ; RAFAEL OLIVA; MARÍA ORERA-CLEMENTE; DAVID PINTADO-VERA; SILVIA SÁNCHEZ-RAMÓN.
- **COSCE**: Opinión de la SEI sobre vacunas; elaborado por JOSÉ R. REGUEIRO y PEDRO A. RECHE (Universidad Complutense), MARGARITA del VAL (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa), LUISA Mª VILLAR (Hospital Ramón y Cajal).
- **Curso *online*** de formación continuada en Inmunodeficiencias Secundarias; organizado por SILVIA SÁNCHEZ-RAMÓN.
- **Libro *Inmunoterapia antitumoral*** (diversos autores de la SEI).

15. EXPERTOS SEI

- Elaboración de una **lista de expertos** en distintos ámbitos. Nombramiento de DAVID SANCHO como coordinador de una comisión para elaborar lista de posibles ponentes en futuros congresos ECI, IUIS.
- **Solicitudes de tribunales, comunidades autónomas,** de expertos en Inmunología.
- Solicitud de un **experto para realizar el plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS)**; se ha comisionado al Servicio Canario de la Salud para

elaborar la actualización del protocolo "Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celiaca" (experto: EDUARDO ARRANZ).

- Solicitud de un experto para tribunal de **evaluación de proyectos en esclerosis múltiple**: (experta: CARMEN ESPEJO).
- Representante de la **SEI ante el Ministerio de Sanidad para la Seguridad del Paciente** (experto: JAVIER CARBONE). Participación en Guía de Seguridad del Paciente. Asistencia (noviembre de 2017) sobre resistencias a antimicrobianos.

16. PREMIOS

- III edición premios FUNDACIÓN AXA a DAVID SANCHO. Premio al joven talento en investigación biomédica "Constantes y vitales": 50 000 euros. Presentación: SEI y CNIC.
- Premio SIMO EDUCACIÓN a ALFREDO CORELL al Proyecto "Immunomedia 4.0: enseñando, aprendiendo y divulgando Inmunología", en la sección "MEJOR EXPERIENCIA INNOVADORA". Presentación: SEI.

- WOMEN INNOVATOR AWARD 2017. ÁFRICA GONZÁLEZ, finalista al premio MUJER EMPRENDEDORA EUROPEA, como promotora de la empresa Nanoimmunotech.
- Asociación de científicos entrega la PLACA de HONOR a la empresa Nanoimmunotech. Recoge el premio ÁFRICA GONZÁLEZ.
- Presentación de candidatos por parte de la SEI a varios premios 2017:
  - JAIME I: FRANCISCO SÁNCHEZ MADRID. No conseguido.
  - LILLY: DAVID SANCHO / IGNACIO MELERO / LUISA Mª VILLAR. No conseguidos.

17. EMPRESAS

Se mantienen colaboraciones estables con diversas empresas que apoyan a la web y a la revista, así como colaboraciones puntuales para organización de eventos.

En el año 2017, la SEI ha firmado convenios con BD, Roche, Werfen, Menarini Diagnostics, e Inmunotek.

18. FORMACIÓN

- Participación de los socios en distintos programas formativos de la Inmunología tanto en grado, posgrado (máster, programas de doctorado), conferencias, cursos, congresos, etc.
- La web recoge en su apartado formativo (*Aprende Inmunología*) unos resúmenes traducidos por distintos autores.
- Entre las especialidades MIR que garantizan el pleno empleo se encuentra la Inmunología, según *Redacción Médica* (9 de abril de 2017).
- Solicitado curso de verano a la UIMP para agosto de 2018: "Inmunología e Inmunoterapia. Herramientas del siglo XXI".
- Está prevista para este año la II edición del curso de formación permanente "Inmunología tumoral e Inmunoterapia del cáncer" por parte de ALBERTO ANEL (Zaragoza, del 9 de febrero al 17 de marzo de 2018)

- Está prevista la organización del "VII Curso de Histocompatibilidad, del laboratorio a la Clínica" (Barcelona, del 6 al 9 de marzo de 2018). Directores: GUADALUPE ERCILLA, CARLES SERRA, EDUARD PALOU y JAUME MARTORELL.
- Preparación de título propio o Máster propio (UCM, MIGUEL FDEZ. ARQUERO); pendiente.

19. FORMACIÓN / DIVULGACIÓN

- La SEI participa por la vía del mecenazgo en el proyecto presentado a la FECYT: **"Inmunomedia: enseñando, aprendiendo y divulgando Inmunología"**, coordinado por ALFREDO CORELL ALMUZARA, con 4 000 euros. Único proyecto otorgado por la FECYT nacional, para la docencia y divulgación de la Inmunología, donde participan más de 20 investigadores de distintas disciplinas: Inmunología, Informática, Telecomunicación, Pedagogía, técnicos de Audiovisuales y alumnos de ocho universidades (UVA, UCM, UEM, UAL, UPV, UAH, españolas; Coimbra y Toulouse).
- Actualmente las "minipíldoras" tienen más de **1 800 000 reproducciones**, siendo uno de los mayores escaparates a nivel nacional e iberoamericano de nuestra sociedad.

20. HOSPITALES

- Se está llevando a cabo una actualización de la situación de la Inmunología en los hospitales españoles.
- Según información del Ministerio de Sanidad, 144 centros públicos del SNS y 91 privados tienen Inmunología, lo que hace un total de **235 centros** (30,72 % de la totalidad de centros hospitalarios en España) (*Fuente*: SIAE 2015-nacionales, Ministerio de Sanidad y Consumo).
- Por parte de la SEI se ha contabilizado un total de **230 especialistas** en Inmunología en 66 centros de toda España y **16 consultas de Inmunología clínica** en 16 comunidades autónomas.
- En la web de la SEI puede consultarse el **listado de asignación de plazas de Inmunología**.
- RAFAEL SOLANA ha sido nombrado **nuevo secretario general de investigación**, desarrollo e innovación en salud del SAS.
- Según *Redacción Médica*, la Inmunología se encuentra entre las especialidades MIR que garantizan el pleno empleo.

21. OTROS

- Carta de agradecimiento al Dr. JOSÉ LUIS VICARIO por sus servicios prestados como miembro del Comité asesor de Histocompatibilidad e Inmunogenética.
- Carta de agradecimiento a la Dra. GUADALUPE ERCILLA por sus servicios prestados como miembro de la SEI en distintos puestos de la EFI y European Board Transplant Immunology (EBTI), debido a su jubilación.

- Carta en inglés al **parlamento europeo** en defensa de las vacunas, en contestación a la europarlamentaria que puso en cuestión la seguridad de estas. Carta a prensa nacional en defensa de las vacunas.
- Carta al **Instituto de Salud Carlos III** sobre la baja proporción de proyectos sobre vacunas financiados en la última convocatoria. Solicitud de reunión con el director del Instituto.

22. OBITUARIOS

En el año 2017 han fallecido dos personas muy queridas y con un papel muy relevante en la historia de la Inmunología en España como eran:

Rita Álvarez Doforno: **6 de marzo de 2017**
Fernando Ortiz Masllorens: **16 de marzo de 2017**

Se les rindió un sentido homenaje en el Congreso de Zaragoza, con las presentaciones de Dora Pascual (a Rita) y Pilar Palomino (a Fernando).

En Oviedo (5 de octubre de 2017) se realizó un homenaje al Dr. Fernando Ortiz Masllorens, con presentación de Pilar Palomino. Se hizo entrega a su viuda, por parte la SEI, de un cristal grabado (Representación: Segundo González).

23. SOCIOS

En el año 2017 se ha incrementado el número de socios, alcanzado actualmente el número de 888. En la tabla se muestra la evolución histórica del número de socios (junio de cada año):

AÑOS	SOCIOS
2012	693
2013	724
2014	744
2015	793
2016	807
Diciembre 2017	**888**

24. AGRADECIMIENTOS

Queremos agradeceros a todos el hacer posible que nuestra sociedad siga creciendo y defendiendo los intereses de la **Inmunología en España**.

Muchas gracias a la **Junta Directiva** por el trabajo realizado durante este año intenso, con muchas novedades y actividades. Muchas gracias a la nueva secretaria adjunta, Carmen Cámara, por iniciar esta andadura en la Junta con nosotros.

Gracias a todos los que habéis contribuido a lo que respecta a la especialidad, al Congreso de Zaragoza, a GECLID, a las Jornadas, a actividades divulgativas, actividades en el día de la Inmunología, a la revista, a las redes sociales, a los talleres y grupos, a los libros y monografías, a todos los que participasteis de una u otra manera apoyando a la SEI.

Gracias a las empresas por su aportación, que ha permitido realizar diversas actividades recogidas en este anuario.

Queremos también dar las gracias muy especialmente a Mercé Bayo por el trabajo realizado en recopilar toda la información de las actividades de la SEI en el año 2017.

Muchas gracias a todos

31st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference

30th May - 2nd June 2017
Mannheim -Heidelberg

JUAN IRURE
Hospital Universitario Marques de Valdecilla | HUMV
Servicio de Inmunología
Santander

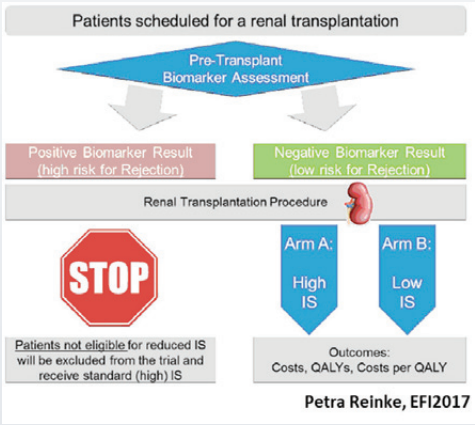
As every year, the European Federation for Immunogenetics (EFI) organized the 31st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, from 30th of May to 2nd of June 2017. This time the meeting was in the "Rhine-Neckar Region", in Mannheim and Heidelberg (Germany), with the attendance of leading clinicians and researchers that develop their work in this area. The most relevant topics in immunogenetics and histocompatibility were brought to light, as well as the challenges that we are still facing.

Different topics were addressed along the EFI 2017 Congress, such as stem-cell and solid organ transplantation; Autoimmunity; Mechanisms of tolerance and the importance of searching new biomarkers to achieve a personalized medicine; Humoral rejection and HLA and non-HLA antibodies monitoring; Cell therapy and tissue engineering; Next generation sequencing, among others.

One of the most interesting aspects of the meeting was the plenary session about how to improve in organ transplantation. Several aspects were taken into account, but we must highlight, above all, the presentations of Petra Reinke (Charité University Medicine Berlin) who proposed the implementation of biomarker-driven strategies for personalizing immunosuppression, and Christian Morath (Heidelberg University), who showed different ways to improve solid organ transplantation, all of them through the induction of mechanisms of tolerance.

Organ transplantation has emerged as the gold standard therapy for end-stage organ failure and thanks to the improvement in the pharmacologic immunosuppressive treatments, there are very good results in short-term graft survival. However, long-term graft survival and patient survival are still limited. This is mainly due to antibody-mediated rejection (AbMR), as well as side effects of long-term immunosuppressive medication. Therefore, it is necessary the development of strategies that enable sufficient immunosuppression to prevent AbMR, while avoiding deleterious side effects.

Taking all of this into account, Petra Reinke exposed the main aspects of BIODrIM (BIOmarker-Driven personalized Immunosuppression) project, specifically those about CELLIMIN (prospective donor-specific CELLular alloresponse assessment for Immunosuppression MINimization in de novo kidney transplantation) clinical trial. This is a trial to assess whether negative donor-specific T-cell alloreactivity using IFN-γ ELISPOT could be used as a biomarker for personalize immunosuppression in kidney transplantation and if the obtained results are similar to T-cell mediated biopsy proven acute rejection. In this biomarker strategy, pre-transplant ELISPOT negative patients were randomized 1:1 to receive either low immunosuppression (TAC monotherapy) or high immuno-suppression regimen (standard of care triple therapy). Beside the IFN-γ ELISPOT, different B/T/dendritic cell subsets and other biomarkers are being evaluated.



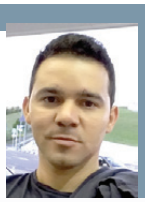
Petra Reinke, EFI2017

In addition, Christian Morath presented different approaches for the induction of tolerance with the aim to obtain selective donor-specific unresponsiveness of the transplant recipient. The first attempt was the combination of kidney and bone marrow transplantation, in order to achieve chimerism, representing a state of immunological tolerance. Another approaches require the use of different cell types, like mesenchymal stem cells (MSCs) or regulatory T cells (Tregs) that possess immunomodulatory properties. MSCs have immunosuppressive effects and after their infusion there is an increase in Tregs, which play a key role in the induction of tolerance.

In addition to plenary sessions, the EFI 2017 meeting included different abstract and teaching sessions, as well as symposiums, where new developments and future directions in the field of immunogenetics and histocompatibility were presented.

Report on the 31st European Macrophage and Dendritic Cell Society

21st-23rd September 2017
Madrid



Michel Enamorado
Laboratorio de Inmunobiología
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid

Francesc Català-Moll
Grupo Cromatina y Enfermedad
Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC)
Institut d"Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL)
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

The welcoming city of Madrid held the 31st Annual meeting of the European Macrophage and Dendritic Cell Society (EMDS) organized by Antonio Castrillo, Amaya Puig-Kröger and David Sancho and celebrated at the CNIC auditorium. Renowned speakers around the theme of fundamental and applied aspects of the myeloid family joined us, together with more than 220 attendants from many European countries and beyond. The meeting was sponsored by Agilent Technologies, Inmunotek, Miltenyi Biotec, Peprotech and StemCell Technologies as gold sponsors, Promega as silver sponsor and Thermofisher Scientific as bronze sponsor. In addition, it received additional support from Immunotools, Red de Inmunoterapia en Cáncer (REINCA), The Company of Biologists, Sociedad Española de Inmunología (SEI), which supported the fellowship for Michel Enamorado and the European Federation of Immunological Societies (EFIS)-European Journal of Immunology that supported 10 fellowships including support for Francesc Català.

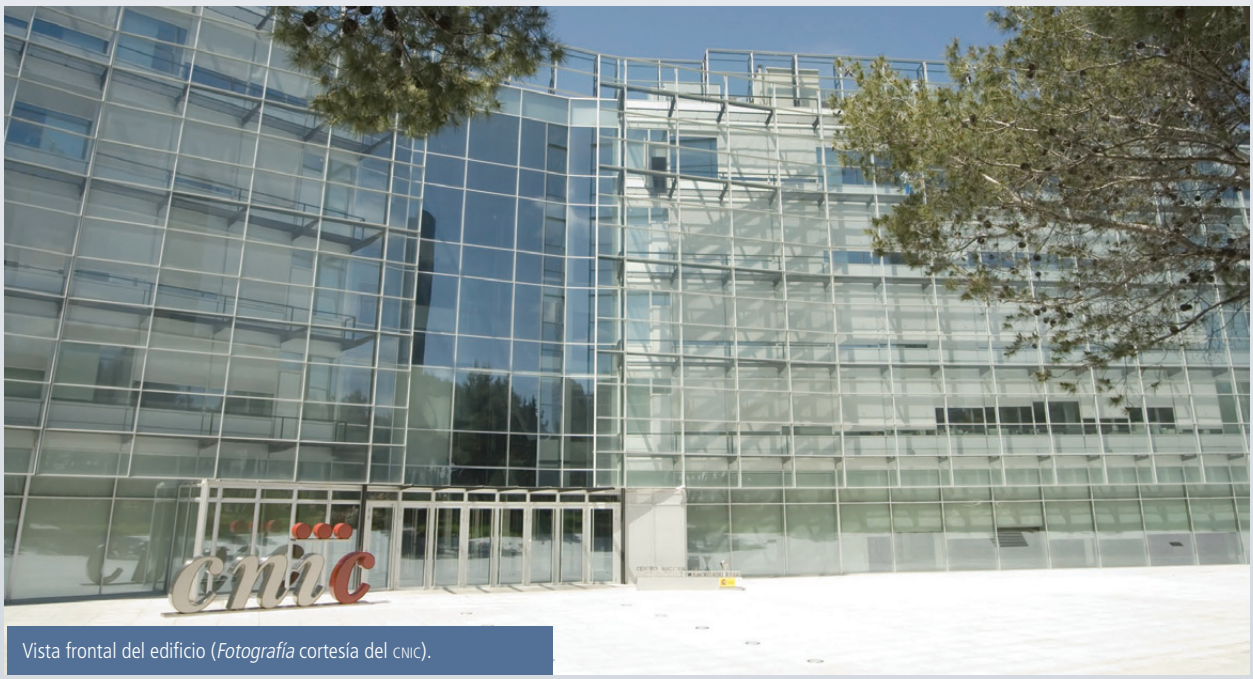
Luke O'Neill opened the conference telling about his advances in the regulation of the immune response through metabolism. He described how the activation of macrophages produces a blockade of the Krebs cycle with an accumulation of itaconate that leads to the expression of IL-1β via NRF2. **Mihai Netea** reported that the inhibition of KDM5 by exposure to β–glucan via metabolic reprogramming during the first stimulus is key for improved trained immune responses during the second stimulus. **Carlos Ardavín** reported that efficient immunity against *Candida* required a collaborative response between the spleen and kidney, which relied on IL-15 production by spleen inflammatory Ly6C^{high} monocytes to drive efficient activation and GM-CSF release by spleen NK cells; this in turn was necessary to boost the *Candida* killing potential of kidney neutrophils. Then it was the turn of **María Rescigno** who explained their advances in the interaction of the host with the microbiota. In this sense, she explained that a hypercaloric diet can cause an inflammation of the liver by the translocation of bacteria to the bloodstream as a result of a deterioration of the intestine epithelium. Philippe Bousso explained his recent work focusing in the termination of immune responses. His group found that the sphingosine-1-phosphate receptor (S1P1) downregulation mirrors the strength and persistence of the TCR stimulation, limiting egress of high affinity T cells. The last talk of the first day came from **Edward Pearce** who told us about the importance of the poly (ADP-ribose) polymerase PARP in the chromosomal stability during the activation of the macrophages and how the metabolism affects this.

Christopher K. Glass opened the second day of the congress explaining the differential enhancer activation depending on the genetic background. He showed how the differences in the number of SNPs among mouse strains affect the activation of enhancers associated mostly with metabolic genes. **Gioacchino Natoli** explained their unpublished data about nucleosome reordering and enhancer activation during macrophage differentiation. He reported that there are two types of enhancers, the constitutive and the stimuli-dependent ones, but both

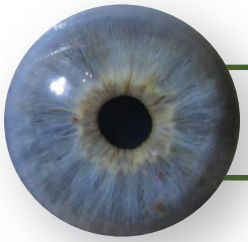
would necessitate the initial union of PU1 that allows the binding to other transcription factors. Moving to the inflammasome, **Veit Hornung** showed that LPS triggers IL-1β secretion in human monocytes. This process is activating an alternative inflammasome in response to LPS, independently of K^+ efflux, pyroptosome formation, but using an alternative inflammasome signals via TLR4-TRIF-RIPK1-FADD-CASP8. **Filip Swirski** was focusing in the relative contribution of monocyte recruitment and macrophage proliferation to myocardial infarction. He showed that transiently after onset of ischemia, human and mouse cardiac fibroblasts produce GM-CSF that acts locally and distally to generate and recruit inflammatory and proteolytic cells. Specifically, in the heart, fibroblast-derived GM-CSF alerts its neighboring myeloid cells to attract neutrophils and monocytes.

Many groups have been focusing in identifying the contribution of myeloid cells to tumor progression and response to treatment. **Miriam Merad** showed that expansion and activation of $CD103^+$ DC progenitors at the tumor site promote T cell activation and entry into the tumor mass, improving tumor response to PD-L1 inhibition. In addition, **Ignacio Melero**, claimed that BATF3-dependent dendritic cells are essential for the response to therapy with anti-CD137 or anti-PD-1 mAbs. Moreover, administration of systemic sFLT3L and local poly-ICLC enhanced DC-mediated cross-priming and synergized with anti-CD137 and anti-PD-1-mediated immunostimulation in tumor therapy against B16 melanoma. Continuing with the topic, **Caetano Reis e Sousa** showed that genetic ablation of cyclooxygenases or prostaglandin E synthases in different cancer cell lines, renders them susceptible to immune control and provokes a shift in the tumor inflammatory profile toward classic anti-cancer immune pathways. In addition, tumor cDC1 accumulation is dependent on NK cells, but NK cell infiltration is independent on cDC1. Currently, DC-based immunotherapy of cancer is primarily based on in vitro-generated monocyte-derived DCs, which require extensive in vitro manipulation. **Jolanda de vries** has reported on a clinical study exploiting primary $CD1c^+$ DCs, naturally circulating in the blood, that vaccination of metastatic melanoma patients with primary DCs is feasible and safe and results in induction of effective antitumor immune responses that coincide with improved progression-free survival.

This summary focuses on the talks by the invited speakers, but there was also 18 short talks selected from the more than 130 submitted abstracts and two sessions with 60 posters each. The medium size of the meeting sparked lively discussions and promoted networking and collaborations.



Vista frontal del edificio (*Fotografía* cortesía del CNIC).



Visión del autor

Coordinadores de sección: Pedro Roda, y David Sancho

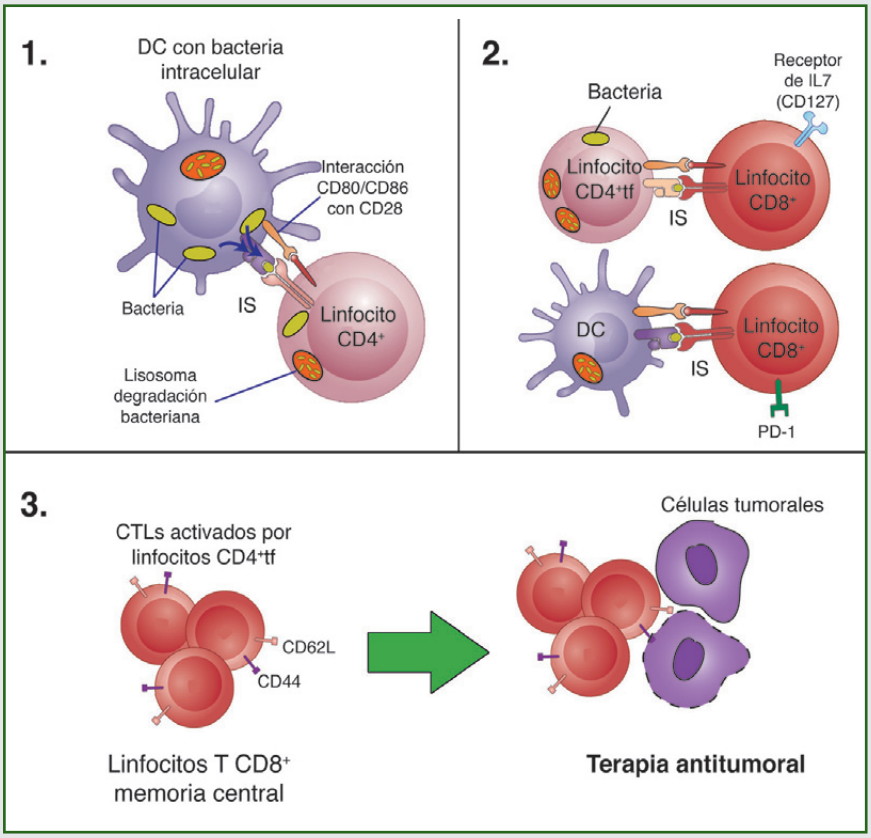
Nat. Commun. **8:** 1591
17 noviembre 2017

Conventional CD4⁺ T cells present bacterial antigens to induce cytotoxic and memory CD8⁺ T cell responses

Aránzazu Cruz-Adalia, Guillermo Ramírez-Santiago, Jesús Osuna-Pérez, Mónica Torres-Torresano, Virgina Zorita, Ana Martínez-Riaño, Viola Boccasavia, Aldo Borroto, Gloria Martínez del Hoyo, José María González-Granado, Balbino Alarcón, Francisco Sánchez-Madrid & Esteban Veiga.

La respuesta inmune contra bacterias intracelulares, como la *Listeria monocytogenes* y contra células tumorales, depende de la participación de los linfocitos T efectores citotóxicos CD8 (CTL). Estos linfocitos T CD8⁺ se tienen que activar para poder ejercer su función y hasta ahora se había descrito que esta activación estaba mediada exclusivamente por subpoblaciones especializadas de células presentadoras de antígenos del sistema inmune innato, tales como las células dendríticas.

En este estudio hemos demostrado, por primera vez, que los linfocitos T CD4⁺, paradigma del sistema inmune adaptativo, son capaces de capturar bacterias, destruirlas y presentar los antígenos bacterianos a los linfocitos T CD8⁺, activándolos de manera muy potente. De esta manera, los linfocitos T CD4⁺ actuarían como células presentadoras de antígenos, permitiendo la diferenciación de los linfocitos T CD8⁺ a células efectoras citotóxicas. Además, la activación de los linfocitos T CD8⁺ dirigida por los linfocitos T CD4⁺ presentadores, permite la generación de linfocitos T CD8⁺ de memoria central que, curiosamente, expresan cantidades muy bajas de PD-1.



1) Los linfocitos CD4⁺ son capaces de capturar bacterias al interaccionar con células dendríticas (DC) infectadas, en un proceso denominado transfagocitosis; **2)** Tras capturar a las bacterias, los linfocitos CD4⁺ digieren y presentan los antígenos bacterianos a los linfocitos CD8⁺, activándolos de manera potente. **3)** Los linfocitos T CD8⁺ activados por las células T CD4⁺ presentadoras, generan linfocitos T CD8⁺ de memoria central *in vivo* que expresan cantidades muy bajas de PD-1, con lo que podrían usarse para terapia antitumoral (*Figura* modificada a partir de la tesis doctoral defendida por el Dr. Guillermo Ramírez-Santiago en 2017, con permiso de los directores).

Dado que estudios recientes indican que los linfocitos T CD8⁺ de memoria central son los más efectivos para la eliminación de células tumorales *in vivo*, y que una de las inmunoterapias anticancerígenas más eficaz actualmente se basa en el bloqueo de la señalización de PD-1, decidimos estudiar si la actividad presentadora de antígenos mediada por los linfocitos T CD4⁺ podría jugar un papel relevante como una posible terapia antitumoral.

En un modelo de melanoma agresivo en ratón, hemos demostrado que los linfocitos T CD4⁺, que previamente habían capturado bacterias que expresan un antígeno tumoral, protegen de forma muy eficaz contra la formación de estos tumores. Nuestros resultados muestran por primera vez el papel de los linfocitos T CD4⁺ como células presentadoras de antígenos y su potencial uso como una nueva generación de inmunoterapias contra el cáncer.

Por Aránzazu Cruz-Adalia. Departamento de Biología Molecular y Celular. Centro Nacional de Biotecnología; Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CNB-CSIC), Madrid.

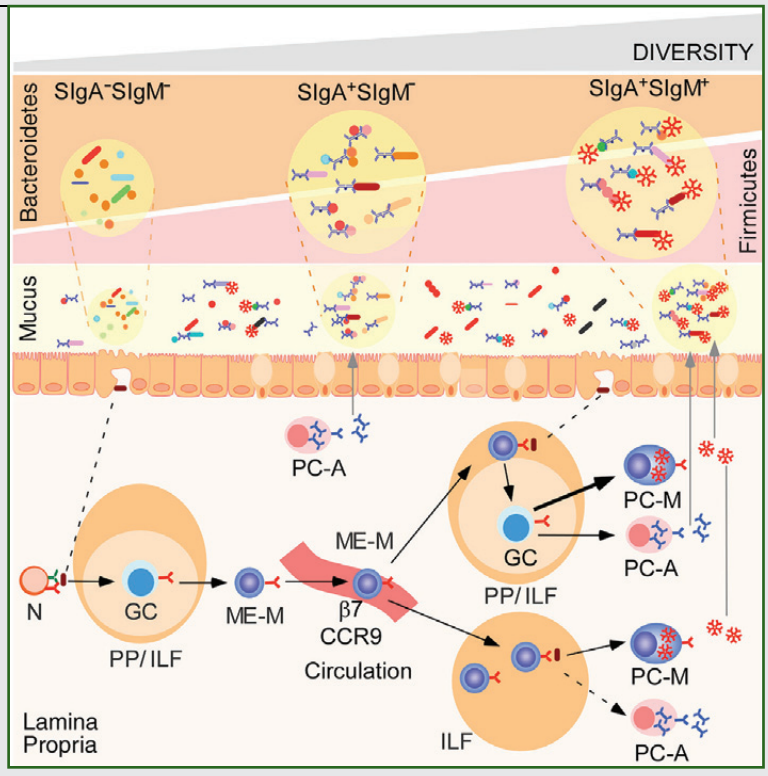
Human secretory IgM emerges from plasma cells clonally related to gut memory B cells and targets highly diverse commensals

Giuliana Magri, Laura Comerma, Marc Pybus, Jordi Sintes, David Lligé, Daniel Segura-Garzón, Sabrina Bascones, Ada Yeste, Emilie K. Grasset, Cindy Gutzeit, Mathieu Uzzan, Meera Ramanujam, Menno C. van Zelm, Raquel Albero-González, Ivonne Vazquez, Mar Iglesias, Sergi Serrano, Lucía Márquez, Elena Mercade, Saurabh Mehandru & Andrea Cerutti.

Immunity **47**: 118-134.e8
18 julio 2017

El intestino contiene trillones de microorganismos, conocidos en su conjunto como microbiota, que aportan numerosos beneficios para nuestra salud. De hecho, alteraciones en la composición y diversidad de la microbiota pueden desencadenar enfermedades tanto a nivel intestinal como en el resto del organismo.

El sistema inmunitario juega un papel imprescindible en el control de la microbiota, eliminando microorganismos patógenos y tolerando otros más beneficiosos. En la regulación de la microbiota intestinal juega un papel clave la inmunoglobulina A (IgA). Esta molécula se secreta en el



[Tomado de *Immunity* **47**: 118-134.e8 (2017); CC BY-NC-ND 4.0]

lumen intestinal, impide la penetración de bacterias dañinas a nuestro cuerpo y regula la composición de bacterias comensales. Aunque la importancia de la IgA es indiscutible, hay un porcentaje importante de la población que tiene déficit de esta inmunoglobulina sin ninguna sintomatología. En nuestro trabajo, demostramos que, además de la IgA, el intestino humano secreta abundante inmunoglobulina M (IgM) y que esta interactúa con la microbiota y participa activamente en el mantenimiento de su diversidad.

Descubrimos que las células plasmáticas intestinales productoras de IgM se relacionan clonalmente con un gran repertorio de linfocitos B de memoria IgM$^+$ diseminados por el intestino, siendo muy poco frecuentes en órganos linfoides sistémicos. Adicionalmente, demostramos que los linfocitos B de memoria IgM$^+$ se relacionan con algunos clonotipos de IgA$^+$ y realizan cambio de clase a IgA en respuesta a señales dependientes e independientes de células T.

Asimismo, señalamos que las bacterias reconocidas por IgM secretora (SIgM) estaban doblemente recubiertas por IgA secretora (SIgA) y mostraban una mayor diversidad, con abundancia de Firmicutes, incluyendo *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, que son reconocidas por sus propiedades inmunorreguladoras.

En resumen, nuestro estudio muestra que, en adultos, la SIgM puede surgir de la memoria inmunológica preexistente y podría ayudar a la SIgA a mantener la diversidad microbiana en la mucosidad intestinal.

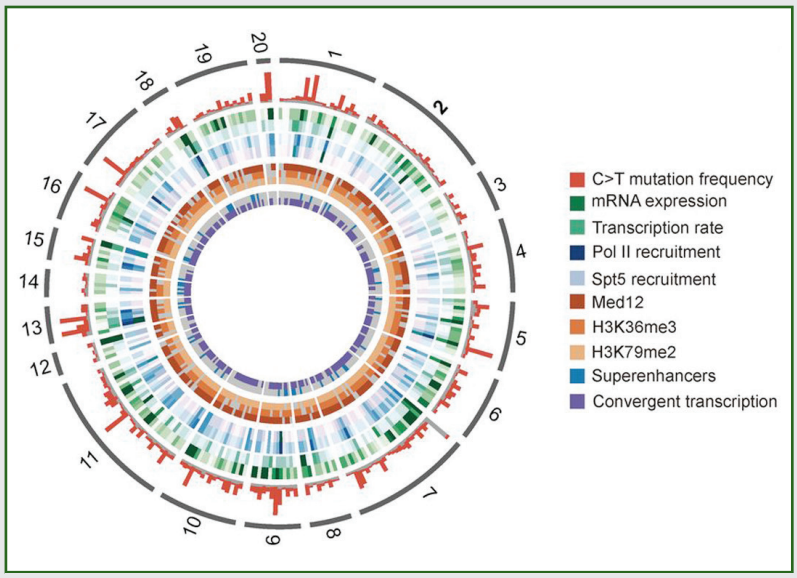
Por Giuliana Magri, Laura Comerma y Marc Pybus (en la *imagen*, Laura Comerma a la izda. y Giuliana Magri a la drcha.).B cell biology group. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Barcelona.

A broad atlas of somatic hypermutation allows prediction of activation-induced deaminase targets

Ángel F. Álvarez-Prado, Pablo Pérez-Durán, Arantxa Pérez-García, Alberto Benguria, Carlos Torroja, Virginia G. de Yébenes & Almudena R. Ramiro.

J. Exp. Med **215:** 761-771
15 marzo 2018

La desaminasa inducida por activación (AID, de sus siglas en inglés *Activation-induced deaminase*) es una proteína fundamental para la respuesta inmune adaptativa. Su función es editar los genes que codifican las inmunoglobulinas en linfocitos B activados durante la reacción de centro germinal. Así, se genera un repertorio de anticuerpos altamente diversificado capaz de reconocer de forma específica un amplio rango de antígenos que serán posteriormente eliminados

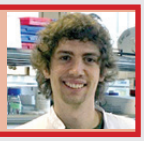


Mapa de las dianas mutacionales de AID en linfocitos B y sus características moleculares. Los números indican el cromosoma en que se encuentra cada una de las 275 dianas (© Álvarez Prado *et al.*, 2018. Publicado en *JEM*; bajo licencia CC BY 4.0).

por el sistema inmune. Sin embargo, la actividad de AID tiene como efecto colateral la edición de otros genes, lo cual puede afectar a funciones esenciales de la célula B y culminar en el desarrollo de cáncer. En este trabajo, hemos desarrollado un nuevo método basado en secuenciación masiva para la detección de mutaciones en el ADN producidas por esta enzima, un reto vigente en el campo hasta la fecha. Gracias a esta tecnología, hemos descubierto una colección de casi 300 genes mutados por AID. La caracterización molecular de estas dianas mutacionales nos ha permitido desarrollar un modelo de *machine learning* capaz de predecir qué genes se verán afectados por la actividad de AID. Además, utilizando modelos genéticos en ratón, hemos observado que las vías principales de reparación del ADN se coordinan para reparar la mayor parte de las mutaciones inducidas por AID, protegiendo así el genoma de los linfocitos B durante la respuesta inmune. No obstante, una pequeña proporción de esas mutaciones escapa al control de los sistemas de reparación, contribuyendo al desarrollo de linfomas y otras patologías de origen B. En este sentido, hemos identificado 21 dianas de AID que aparecen mutadas de forma recurrente en pacientes de linfoma. Además, algunas de las mutaciones identificadas en linfocitos B de ratón no transformados son idénticas a las que se han descrito en tumores humanos.

En conclusión, nuestro estudio ha identificado y caracterizado la mayor colección de dianas mutacionales de AID hasta la fecha y ha permitido mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares que rigen la actividad de esta enzima y su contribución al desarrollo de cáncer.

Por Ángel F. Álvarez-Prado. Biología de linfocitos B.
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. Madrid.



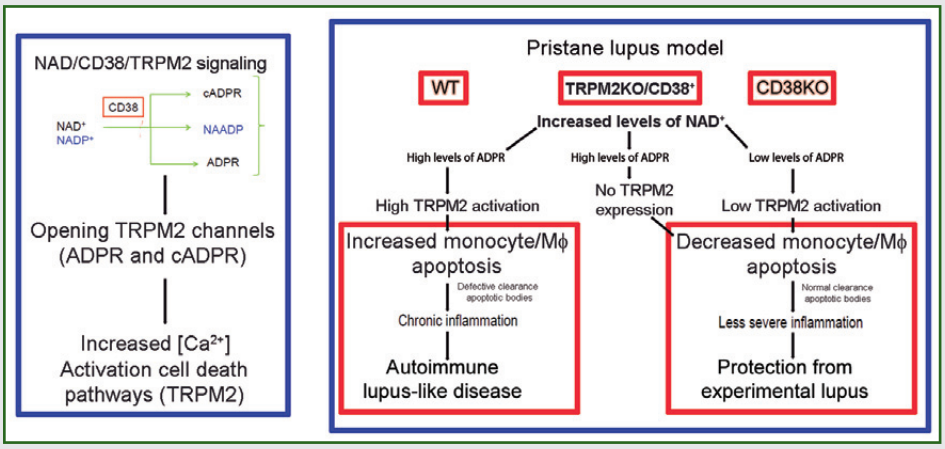
Scientific Reports **8**, artículo número 3357
20 febrero 2018

CD38 promotes pristane-induced chronic inflammation and increases susceptibility to experimental lupus by an apoptosis-driven and TRPM2-dependent mechanism

Sonia García-Rodríguez, Antonio Rosal-Vela, Davide Botta, Luz M. Cumba Garcia, Esther Zumaquero, Verónica Prados-Maniviesa, Daniela Cerezo-Wallis, Nicola Lo Buono, José-Ángel Robles-Guirado, Salvador Guerrero, Elena González-Paredes, Eduardo Andrés-León, Ángel Corbí, Matthias Mack, Friedrich Koch-Nolte, Ramón Merino, Mercedes Zubiaur, Frances E. Lund & Jaime Sancho.

Los investigadores participantes en este trabajo hemos utilizado un modelo experimental de lupus eritematoso sistémico (LES) para demostrar que la glicoproteína de membrana CD38 tiene una función primordial en el desarrollo del lupus, favoreciendo la muerte celular por apoptosis de los monocitos/macrófagos (Mϕs), ya sean proinflamatorios, caracterizados por la alta expresión del marcador Ly6C (Ly6C^{hi}), o antiinflamatorios (Ly6C^{lo}). El efecto proapoptótico de CD38 y del canal selectivo de cationes TRPM2 (*Transient Receptor Potential Melastatin* 2) sobre los monocitos/Mϕs es particularmente perjudicial en ratones WT, por la significativa disminución de Mϕs peritoneales con capacidad fagocítica y antiinflamatoria, especializados en la eliminación de las células apoptóticas (Mϕs M2, CD138^{+}). Por el contrario, en ratones deficientes en CD38 o en TRPM2, el menor número de monocitos/Mϕs en apoptosis facilita la rápida eliminación de los cuerpos apoptóticos antes de que se produzca la liberación de nucleosomas u otro material potencialmente peligroso. La ausencia de CD38 también influye negativamente en la expresión de genes estimulados por interferones de tipo I, y en la producción de TNFα por neutrófilos y monocitos, lo que con-

tribuye a una menor inflamación y autoinmunidad. En nuestro modelo, la actividad enzimática de CD38 sobre NAD^+ induce la producción de ADP-ribosa, que se une y activa TRPM2 provocando la entrada de Ca^{2+} extracelular y la activación de la muerte celular por apoptosis [*véase* figura]. De estos estudios se deduce que CD38 tiene un enorme potencial como diana terapéutica en lupus, ya sea inhibiendo su actividad enzimática con antagonistas específicos o en inmunoterapia con anticuerpos anti-CD38 (daratumumab, isatuximab, etc.) para eliminar selectivamente células plasmáticas $CD38^{+++}$ autorreactivas.



(Resumen gráfico elaborado por Jaime Sancho).

Por Jaime Sancho y Mercedes Zubiaur. Departamento de Biología Celular e Inmunología. Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (IPBLN-CSIC). Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud (PTS). Armilla, Granada.

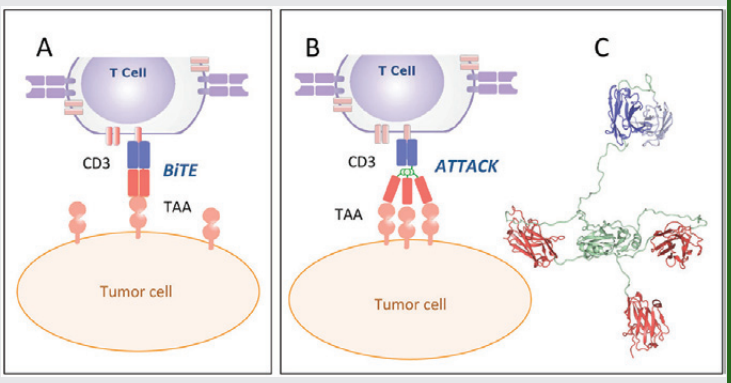
ATTACK, a novel bispecific T cell-recruiting antibody with trivalent EGFR binding and monovalent CD3 binding for cancer immunotherapy

Seandean Lykke Harwood, Ana Álvarez-Cienfuegos, Natalia Núñez-Prado, Marta Compte, Sara Hernández-Pérez, Nekane Merino, Jaume Bonet, Rocío Navarro, Paul M. P. Van Bergen en Henegouwen, Simon Lykkemark, Kasper Mikkelsen, Kasper Mølgaard, Frederic Jabs, Laura Sanz, Francisco J. Blanco, Pedro Roda-Navarro & Luis Álvarez-Vallina.

OncoImmunology **7:** e1377874 Enero 2018

Los anticuerpos multiespecíficos representan una plataforma muy prometedora para el desarrollo de nuevos conceptos terapéuticos que podrían facilitar la generación de productos biofarmacéuticos más seguros y eficaces. La aprobación y comercialización de los anticuerpos biespecíficos (bsAbs) diseñados para la redirección de linfocitos T (T-bsAbs), catumaxomab y blinatumomab, han confirmado el valor terapéutico de esta clase de productos biológicos. Sin embargo, los T-bsAbs actualmente aprobados presentan limitaciones importantes: i) penetración tumoral ineficaz; ii) vida media sérica muy corta; y iii) toxicidad debido a la liberación de citoquinas (síndrome de la tormenta de citoquinas). En este trabajo, hemos diseñado un nuevo formato T-bsAbs denominado ATTACK (*Asymmetric Trimerbody for T cell Activation and Cancer Killing*), que combina tres anticuerpos en formato monodominio (V_{HH}) frente al antígeno-asociado a tumor EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) con un anticuerpo en formato monocadena (scFv, *single-chain fragment variable*) frente al CD3, con un tamaño molecular intermedio (110 kDa). El formato ATTACK permite controlar la orientación de los anticuerpos en direcciones opuestas para favorecer la interacción entre las células tumorales y las células efectoras (linfocitos T) e inducir la formación de sinapsis inmunitaria. El anticuerpo

ATTACK se expresa de forma muy eficiente en sistemas de células de mamífero como proteína soluble y homogénea, y los resultados cinéticos demuestran una interacción trivalente con EGFR y monovalente con CD3. Los estudios funcionales demostraron que el anticuerpo ATTACK indujo la formación de sinapsis y la señalización temprana a través del complejo TCR/CD3 a concentraciones más bajas que un T-bsAb convencional en formato BiTE (*Bispecific T cell engager*). El anticuerpo ATTACK demostró una actividad de citotoxicidad especifica frente a células tumorales EGFR-positivas, 15 veces mayor que un anticuerpo biespecífico anti-EGFR x anti-CD3 en formato BiTE. Estos resultados demuestran que los anticuerpos ATTACK son un formato ideal para desarrollo de la próxima generación de bsAbs capaces de redireccionar linfocitos T de forma más eficiente y segura frente al cáncer.



Beating the BiTE, the ATTACK concept: (A) Redirecting the activity of T cells using bispecific T cell engagers (BITEs) which link T cells to tumor cells, independently of their TCR specificity, is a potent approach to cancer therapy. **(B)** Potential advantages of the ATTACK antibodies: avidity and improved pharmacokinetics. **(C)** Modeling of the ATTACK (*Imagen* elaborada por Luis Álvarez-Vallina).

Por Luis Álvarez-Vallina. Immunotherapy and Cell Engineering Laboratory. Department of Engineering, Aarhus University. Aarhus (Dinamarca).

PEPROTECH
OUR SUPPORT, YOUR DISCOVERY

Starting a New Research Project?
We are here to support you!

PeproTech is committed to helping researchers get started on their new projects by providing special offers on high quality products:

- Research Grade and Animal-Free Proteins
- Antibodies
- Cell Culture Media
- ELISA Kits

We can help save valuable time and money, allowing you to stay focused on your research.

For more information:
+44 (0)20 7610 3062 info@peprotech.co.uk www.peprotech.com

TALLERES

2017 de Inmunodeficiencias

Reunión del GISEI 2017 y Taller sobre el síndrome hemofagocítico GISEI

Carlos Rodríguez Gallego[1] y Luis M. Allende[2]

[1]Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Dr. Negrín Las Palmas de Gran Canaria

[2]Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid

En la reunión del Grupo de Inmunodeficiencias de la SEI (GISEI) realizada en el 40.º Congreso de la SEI celebrado en Zaragoza (mayo de 2017) se expuso la actividad clínica y diagnóstica del síndrome hemofagocítico (SHF), también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica, en España. El SHF agrupa a una serie de trastornos hiperinflamatorios con un espectro muy heterogéneo que pueden ser heredados (SHF primario) o adquiridos (SHF secundario) en el contexto de infecciones, malignidad, enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias. El diagnóstico temprano de esta patología y la distinción entre las formas primarias y secundarias es esencial, ya que sin un correcto tratamiento, el SHF puede ser fatal debido al riesgo de una rápida progresión a fallo multiorgánico y de afectación del sistema nervioso central con graves secuelas a largo plazo.

Para dar a conocer su punto de vista y experiencia diagnóstica sobre esta patología, donde el sistema inmune juega un papel esencial en la fisiopatología de la enfermedad, a la reunión del GISEI fueron invitados como ponentes Raquel Ruiz García (Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid) y Juana Gil Herrera (Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid).

Raquel Ruiz García presentó la ponencia "Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHLH)". En esta sesión se revisaron y se actualizaron los criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar: biomarcadores, test funcionales y estudios moleculares. Concretamente, en el apartado de biomarcadores se comentó la utilidad del CD25 soluble y la ferritina para la orientación inicial del cuadro y posteriormente el estudio de la actividad NK mediante citotoxicidad NK, bien por técnicas de citometría de flujo o por fluorimetría. Además, se propuso un algoritmo diagnóstico y se discutieron varios casos clínicos con complejidad diagnóstica; entre ellos una deficiencia primaria de perforina y una deficiencia de munc 13-4. También se acordó en esta sesión la propuesta de la realización de una guía-protocolo para el diagnóstico de laboratorio de FHLH por parte del grupo de trabajo.

Juana Gil Herrera, por su parte, explicó el diagnóstico inmunológico de la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) y la experiencia en su servicio. Concretamente, se presentaron varios pacientes HLH estudiados que ilustran la complejidad de la interpretación de estas técnicas en algunos casos. Se mostraron ejemplos de expresión positiva débil de la molécula de perforina por citometría de flujo, con patrones muy similares que se detectaron tanto en pacientes con mutaciones patogénicas en el gen *PRF1* como en un paciente con genotipo *PRF1* normal. Presentaron también una paciente con clínica típica de HLH y ausencia completa en la expresión de perforina, aunque asociada al cambio de aminoácido G306D, en una posición de la proteína con valor patogénico dudoso teniendo en cuenta los datos publicados por otros autores. Asimismo, aportaron a la sesión casos clínicos en los que encontraron inicialmente resultados negativos en la capacidad de desgranulación de sus células NK por citometría de flujo; que después se normalizan y finalmente se corresponden con mutaciones monoalélicas en el gen *UNC13D*, o incluso con la presentación de HLH en edad adulta y genotipo normal de todos los genes relacionados con la desgranulación linfocitaria.

Por otro lado, **Luis M. Allende,** del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario 12 de

Octubre de Madrid, expuso en el Taller de GISEI la importancia de la existencia de un programa de intercomparación para la cuantificación del biomarcador CD25 soluble o cadena α soluble del receptor de la IL-2, al ser uno de los ocho criterios (Henter *et al.*, *Pediatr. Blood Cancer.* 2007) empleados para el diagnóstico de la enfermedad. En noviembre de 2017, GECLID realizó el primer intercambio de muestras y actualmente se oferta como esquema de intercomparación en la cartera de pruebas de inmunoquímica de GECLID.

Recientemente, **Mónica Martínez Gallo**, del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, comenzará un estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con síndrome hemofagocítico, proyecto recientemente enviado por correo, para el que se ha solicitado colaboración.

En la última parte de la reunión se presentaron y discutieron algunos de los objetivos del grupo. Se informó de que el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) tendrá su sede en servidores del Instituto de Salud Carlos III, puesto que los datos españoles serán transferidos al Registro Europeo, lo que ya se ha comunicado al *ESID Registry*. En la actualidad se ha redactado, y está en fase de revisión, un documento de colaboración. El objetivo es que el REDIP, en esta nueva fase, esté amparado por la SEI, la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Recientemente la Asociación Española de Pacientes con Inmunodeficiencias Primarias (AEDIP) ha ofrecido su colaboración para establecer un grupo de trabajo que se reunirá mediante tele/videoconferencia que facilite esta nueva etapa del REDIP. Se ha informado brevemente también de la redacción de un documento de recomendaciones para la transferencia de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias al alcanzar la edad adulta. El documento ha sido redactado por un grupo multidisciplinar compuesto por José Ramón Regueiro, Manel Juan, Javier Carbone y Carlos Rodríguez Gallego, por parte de la SEI, y por los pediatras Laia Alsina, Ignacio González Granados y Pere Soler Palacín.

Se ha planteado también la necesidad de obtener financiación para el Grupo. Dicha financiación es indispensable para la celebración y asistencia a reuniones y jornadas, así como para la contratación de personal (*data manager*). El personal contratado podría dedicarse en exclusividad a la consecución de objetivos del grupo (Foro Iberoamericano de Inmunodeficiencias, REDIP) y a la elaboración de documentos y artículos científicos colaborativos del REDIP.

En conclusión, la finalidad del taller sobre el síndrome hemofagocítico en particular, y de GISEI en general, es que nos planteemos esfuerzos comunes y alcanzables que estimulen e impulsen la actividad en el ámbito de las inmunodeficiencias y que favorezcan la labor de los especialistas y de los investigadores, teniendo siempre en cuenta el espíritu multidisciplinar del GISEI, lo que finalmente se reflejará en beneficio para los pacientes.

de Histocompatibilidad

Secuenciación *HLA* del Grupo GETHIT

GETHIT
Grupo Español de Trabajo en Histocompatibilidad e Inmunología del Trasplante

Antonio Balas
Histocompatibilidad
Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid

El grupo de trabajo o taller de secuenciación *HLA* se creó en el año 2011 como una forma de dar continuidad a los *workshops* de Histocompatibilidad que habían tenido lugar hasta ese momento. La obligatoriedad de realizar los ejercicios de capacitación o competencia de los laboratorios de Histocompatibilidad empleando un proveedor externo permitió reorientar estos talleres hacia estudios colaborativos de interés.

El objetivo del taller 2016-2017 fue el estudio, mediante secuenciación, de muestras analizadas por métodos de tipaje *HLA* de igual o menor resolución (PCR-SSO, PCR-SSP, secuenciación) en cualquiera de los laboratorios de Histocompatibilidad que desearon participar. El envío de muestras se realizó al laboratorio de Histocompatibilidad del Centro de Transfusión de Madrid. Las muestras a estudiar se podían englobar en varias categorías:

- Muestras con alelos *HLA* no confirmados en la base de datos IP-IMGT/HLA.

- Muestras con alelos no caracterizados completamente a nivel exónico o intrónico.
- Muestras con alelos *HLA* potencialmente nuevos según los métodos de baja o alta resolución empleados en los laboratorios de origen.
- Muestras con dificultad de tipaje y que requieren ser confirmadas.

En cualquiera de los supuestos anteriores, el objetivo final era el envío de las secuencias de alelos no confirmados o nuevos a la base de datos IMGT/HLA para su inclusión y asignación de nombre. Por último, aquellos resultados de interés se enviaron a publicar.

El estudio de las muestras se realizó mediante secuenciación Sanger caracterizando en aislamiento el gen completo *HLA* de clase I y los exones 2/3 de los genes *HLA* de clase II. El análisis clonal se realizó mediante amplificación específica de grupo o mediante clonaje convencional.

En el año 2016-2017 se recibió un total de 49 muestras, de las cuales 31 contenían alelos *HLA* no confirmados o parcialmente caracterizados, 17 resultaron nuevos alelos *HLA*, y una muestra fue una confirmación de tipaje. Como resultado se publicaron nueve trabajos[1-9].

En la figura 1 se resumen los datos de las muestras que contienen variantes *HLA* no descritas.

Se han caracterizado variantes con polimorfismos exónicos e intrónicos. Dentro de los primeros, una mayoría de ellos muestran cambios aminoacídicos que sugieren que estas nuevas variantes presentarían relevancia desde el punto de visto alogénico. Asimismo, es destacable el hecho de que dos de las nuevas variantes descritas, B*35:01:46 y B*50:51, se hayan encontrado en varios individuos no relacionados familiarmente, lo que sugeriría una frecuencia mayor de lo esperada para nuevas variantes *HLA*.

En función de la localización de los nuevos polimorfismos y su potencial relevancia funcional, los nuevos alelos *HLA* se podrían clasificar en varios grupos:

1. Variantes caracterizadas por mutaciones localizadas en regiones no codificantes: B*07:05:01:02 y A*11:01:01:04, ambos con cambios en el intrón 1. El nuevo subtipo de A*11 y el alelo *HLA*-B*35:330 fueron descri-

LAB	MUESTRA	Nuevo alelo	Alelo más similar	GenBank	Residuos
H. Cruces	TMO-31577	A*11:01:01:04	A*11:01:01:01	KX900606	Intrón 1
H. Cruces	TMO-31578	B*35:330	B*35:01:01	KX900605	G1D
CT P. Vasco	16536532	C*05:137	C*05:01:01	KX458015	T73S
CT Málaga	39473,41990	B*35:01:46	A*35:01:01	KY126432	T31T
CT Málaga	40033	A*30:111	A*30:01:01	KY242362	D137A
CT Málaga	SCU-22150	A*68:164	A*68:01:01	KY368174	V245A
CT Málaga	46272,41669	A*02:681	A*02:114	KY583341	D116T
CT Málaga	42290, 42715,42808	B*50:51	B*50:01:01	KY416008	W95L R97W L103V
CT Madrid	4047959	C*15:143	C*15:02:01	KY622052	L156R
CT Madrid	3039322	C*04:239	C*04:01:01	KX109944	M5V
H. V. Arrixaca	16-0481	A*03:01:62	A*03:01:01	K072923	82R82
H. V. Arrixaca	15-3261	C*07:02:82	C*07:02:01	MF797880	G221G
H. V. Arrixaca	14-3092	C*12:03:42	C*13:03:01	KY038836	I124I
CT Valencia	60761665	A*02:620	A*02:01:01	KU934206	A40P
CT Valencia	60763991	B*27:150	B*27:05:02	KU884471	T94I L95I
CT Valencia	60758910	B*07:05:01:02	B*07:05:01:01	KU862684	Intrón 1
CT Valencia	60765049	DRB1*13:216	DRB1*13:03:01	KX083401	D28E Y30H Y32H V37A

Figura 1. **Descripción de los nuevos alelos caracterizados durante el taller 2016-2017 (*Figura* elaborada por el autor).**

tos en el mismo individuo en distintos haplotipos:

A*11:01:01:04~C*12:02~B*52:01~DRB1*15:02~DQB1*06:01 y

A*11:01:01:01~C*04:01~B*35:330~DRB1*01:01~DQB1*05:01.

2. Mutaciones exónicas sinónimas: A*03:01:62, C*07:02:82, C*12:03:42 y B*35:01:46.

A*11:01:01:04~C*12:02~B*52:01~DRB1*15:02~DQB1*06:01 y

A*11:01:01:01~C*04:01~B*35:330~DRB1*01:01~DQB1*05:01.

3. Mutaciones exónicas con cambio de aminoácido pero sin previsible repercusión funcional, al localizarse en el dominio α3, A*68:164, o en regiones de la molécula no involucradas con la presentación antigénica, A*02:620 y A*30:111 [Figura 2].

4. Alelos con cambios de aminoácido que suponen una presumible relevancia alogénica: A*02:681, A*30:99, B*27:150, B*50:51, C*04:239, C*05:137 [Figura 2]. De todas estas variantes, cabe destacar la detección del alelo B*50:51 en varios individuos no relacionados dentro del haplotipo A*30:02~C*04:01~B*50:51~B*13:03. El alelo B*50:51 constituiría un nuevo ejemplo de generación de polimorfismo *HLA* mediante recombinación intragénica. El análisis del gen completo permite sugerir como mecanismo más probable de formación de B*50:51, la doble recombinación entre el intrón 2 y el exón 3 entre los alelos B*14:02:01 y B*50:01:01:02.

5. El tipaje no concluyente del gen *HLA*-B de un paciente con leucemia mieloide aguda y su envío al taller de secuenciación permitió la detección de una mutación somática en población celular tumoral. La mutación consistía en la presencia de una inserción de un nucleótido en el exón 3 del alelo B*15:01, que provocaba la ausencia de expresión de la proteína en la superficie celular[5]. Este caso y otros ya publicados ponen de manifiesto la necesidad de realizar el tipaje *HLA* en pacientes oncohematológicos sobre muestras con bajo porcentaje de células tumorales, muestras alternativas como saliva o epiteliales, o bien realizar, cuando sea posible, el tipaje del núcleo familiar, con el fin de evitar errores de tipaje.

Un año más, el nivel de participación y de resultados obtenidos en el taller han sido excelentes y desde aquí me gustaría agradecer a todos los laboratorios de Histocompatibilidad su colaboración en el mantenimiento de este taller.

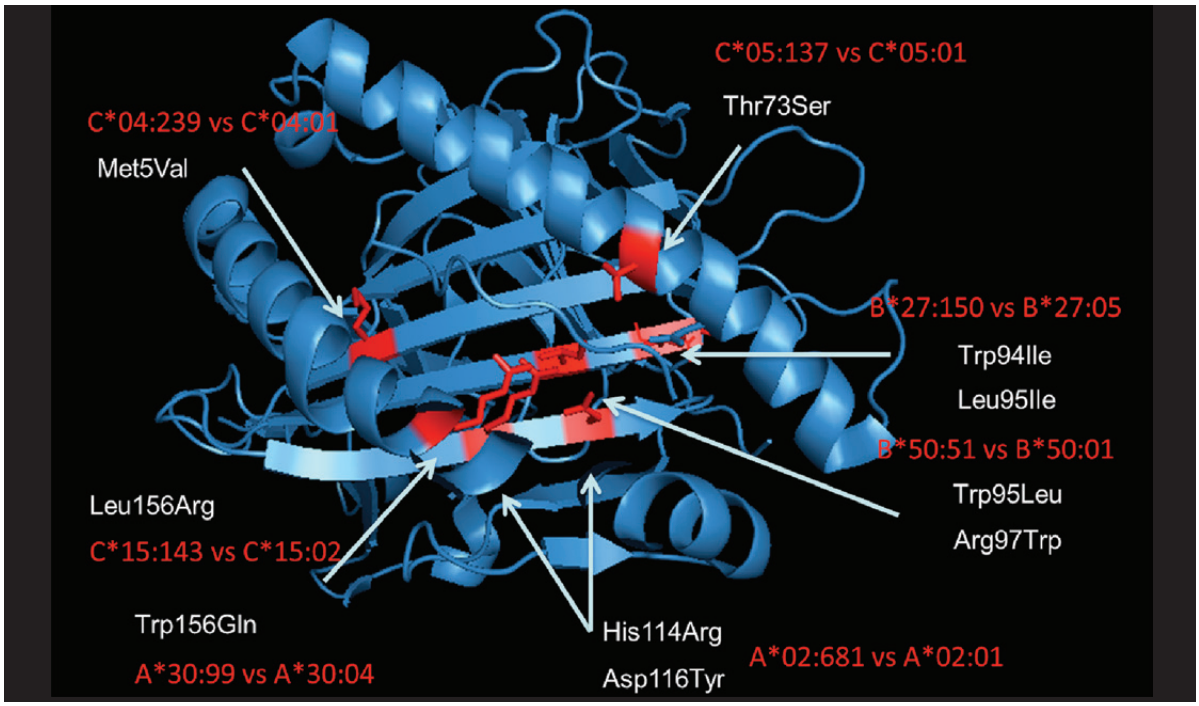


Figura 2. **Diagrama de la molécula HLA de clase I generada por el software PyMOL (The PyMOL Molecular Graphics Systems), tomando como modelo la molécula HLA-A1. Las variantes nuevas descritas en el Taller con polimorfismos que tienen repercusión en la presentación antigénica están incluidas en la figura. Los residuos que caracterizan a cada nueva variante y la diferencian de la más similar están indicados en blanco (*Figura* elaborada por el autor).**

REFERENCIAS

[1] Balas, A. *et al.* (2016). *HLA* **88**: 42-43.
[2] Balas, A. *et al.* (2017). *HLA* **89**: 53-54.
[3] Balas, A. *et al.* (2017). *Int. J. Immmunogenet.* **44**: 148-149.
[4] Pacho, A. *et al.* (2017). *HLA* **89**: 236-237.
[5] Planelles, D. *et al.* (2016). *HLA* **88**: 35-37
[6] Planelles, D. *et al.* (2017). *Int. J. Immunogenet.* **44**: 38-39.
[7] Sánchez-Gordo, F. *et al.* (2017). *HLA* **90**: 174-175.
[8] Sánchez-Gordo, F. *et al.* (2017). *HLA* **90**: 176-178.
[9] Santos, S. *et al.* (2016). *HLA* **88**: 313-314.

de Inmunoquímica

Amalia Tejeda-Velarde[1], Manuel Hernández[2], Esther Moga[3] y Luisa Mª Villar[1] (en representación del taller de inmunoquímica SEI 2017*)

[1]Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
[2]Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
[3]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Cadenas ligeras libres en suero: estudio del efecto de sus formas poliméricas en la cuantificación de estas proteínas (II)

*PARTICIPANTES DEL TALLER DE INMUNOQUÍMICA 2017:

Carmen Cámara
Mercedes Espiño
Joana Ferrer
Manuel Hernández
Margarita López Trascasa
Eva Martínez Cáceres
Esther Moga
Francisco Morandeira
Cecilia Muñoz
Joaquín Navarro
Esther Ocaña
Francisco Pujalte
Juan José Rodríguez Molina
Amalia Tejeda-Velarde
Aina Teniente Serra
Luisa Mª Villar

La reunión del Taller de Inmunoquímica de 2017 se celebró en Zaragoza el día 25 de mayo de 2017 y estuvo coordinada por los doctores Manuel Hernández y Esther Moga. En dicho taller se continuó el estudio del efecto que tienen las formas poliméricas de cadenas ligeras libres en su cuantificación. La hipótesis de trabajo postulaba que la existencia de oligómeros de cadenas ligeras libres en suero podría explicar las discrepancias entre la inmunocuantificación de cadenas ligeras libres mediante nefelometría o turbidimetría y la obtenida en el proteinograma. En el Taller de 2016 se concluyó que, en los sueros con componente monoclonal *kappa*, el predominio de oligómeros anómalos podría justificar estas diferencias; mientras que en el caso de las cadenas ligeras *lambda*, no había un predominio de formas oligoméricas anómalas, por lo que las discrepancias no podrían justificarse mediante dicha hipótesis. Sin embargo, en aquel taller únicamente se analizaron sueros en los cuales existían discrepancias entre los dos métodos de cuantificación, pero no se incluyeron sueros en los cuales ambas estrategias de cuantificación aportaban resultados similares. Por ello, para el Taller de 2017 se acordó analizar sueros en los cuales la cuantificación de cadenas ligeras libres mediante inmunocuantificación (nefelometría o turbidimetría) y la obtenida en el proteinograma fuera similar.

Material y métodos

En el ejercicio del Taller de 2017 se analizaron un total de 21 sueros procedentes de los ocho hospitales que se detallan en la figura 1. En total, en los talleres de 2016 y 2017 se analizaron 73 muestras, procedentes de los 12 hospitales que se detallan en la figura 2.

El estudio de las muestras se centralizó en el laboratorio de Inmunoquímica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Todos los sueros se analizaron mediante SDS-PAGE 4-15 % en condiciones no reductoras. Posteriormente, se llevó a cabo un *Western-blot* con anti-IgG y anti-cadena ligera (*kappa* o *lambda*, en función del componente monoclonal especificado).

Figura 1.

Hospital	Número de sueros enviados
ParcLogistic de SalutCatlab	5
Hosp. Univ. Santa Creu i Sant Pau	4
Hosp. Univ. Germans Trias i Pujol	3
Hosp. Univ. Ramón y Cajal	3
Hosp. Univ. Vall d'Hebron	2
Hosp. Univ. Son Espases	2
Hosp. Univ. Bellvitge	1
Hosp. Univ. La Paz	1
Total:	**21**

Figura 2

Hospital	Número de sueros enviados
Hosp. Univ. Son Espases	15
Hosp. Univ. Vall d'Hebron	10
ParcLogistic de SalutCatlab	8
Hosp. Univ. Germans Trias i Pujol	7
Hosp. Univ. Ramón y Cajal	7
Hosp. Univ. Santa Creu i Sant Pau	6
Hosp. Univ. Bellvitge	5
Hosp. Gen. Univ. Gregorio Marañón	5
Hosp. Univ. La Paz	3
Complejo Hospitalario de Jaén	3
Hospital San Pedro de Alcántara	2
Hosp. Univ. La Princesa	2
Total:	**73**

Resultados

De los 73 sueros estudiados entre los talleres de 2016 y 2017, 35 tenían componente monoclonal *kappa* y los 38 restantes, componente monoclonal *lambda*. Se revisaron los criterios de inclusión y se seleccionaron únicamente aquellos sueros que presentaban una banda de cadenas ligeras claramente cuantificable en el espectro electroforético. De este modo, se incluyeron finalmente en el análisis 18 sueros con componente monoclonal *kappa* y 27 con componente monoclonal *lambda*. En todos ellos se valoró la concentración de cadena ligera y la presencia de multímeros y dímeros de cadena ligera.

Se estudiaron 18 sueros con componente monoclonal *kappa*. De ellos, 16 mostraban valores discrepantes entre los distintos medios de cuantificación, mientras que 2 no presentaban variaciones apreciables de concentración de cadenas *kappa*. Todos los sueros, tanto los no discrepantes como los discrepantes, tenían dímeros. Sin embargo, 11 (el 68%) de los 16 sueros discrepantes presentaban multímeros de más de dos monómeros, los cuales no aparecían en ninguno de los dos sueros no discrepantes. La presencia de multímeros se asoció con valores muy altos de cadena *kappa* libre medida mediante inmunocuantificación. En 15 (el 94%) de los 16 sueros discrepantes, la concentración de *kappa* libre era superior a 1200 mg/dL; pero ninguno de los sueros no discrepantes superaba esta cantidad.

En cuanto a los sueros con componente monoclonal *lambda*, se analizaron 19 sueros discrepantes y ocho no discrepantes. Tanto los sueros discrepantes como los no discrepantes tenían dímeros de cadena ligera *lambda*, ya que la cadena *lambda* se encuentra en forma dimérica de manera habitual en los sueros de individuos sanos. Además, 17 (el 89%) de los 19 sueros discrepantes mostraban multímeros de cadena ligera de más de dos monómeros, mientras que sólo uno (el 12%) de los ocho sueros no discrepantes los presentaba. De nuevo esto se asoció con valores altos de cadenas ligeras por inmunocuantificación. De los 19 sueros discrepantes, 18 (el 95%) tenían una concentración de *lambda* libre superior a 2000 mg/dl; mientras que esto no sucedía con ninguno de los sueros no discrepantes.

Discusión

El estudio cuantitativo de las inmunoglobulinas monoclonales a menudo representa un desafío[1]. Cuando se mide la proteína monoclonal mediante inmunocuantificación nefelométrica o turbidimétrica existe la posibilidad de que el clon sea hiper o hiporreconocido por los reactivos policlonales usados para su cuantificación[2]. Del mismo modo, cuando se cuantifica a partir del proteinograma (método de elección en muchos estudios), a menudo se origina imprecisión si el ratio entre el componente policlonal y el monoclonal es alto o cuando la inmunoglobulina monoclonal migra en beta[1]. Este problema es especialmente relevante en el caso de gammapatías monoclonales de cadenas ligeras, en los que frecuentemente es difícil cuantificar el componente monoclonal en el proteinograma[3]. Además, se ha observado una alta sobreestimación de los valores de cadenas ligeras cuando se cuantifica mediante inmunocuantificación[4]. En los talleres 2016 y 2017 nos propusimos evaluar los motivos más frecuentes de discrepancias entre la inmunocuantificación de cadenas ligeras libres y la obtenida en el proteinograma. Para ello, estudiamos sueros de 45 pacientes con gammapatía monoclonal de cadenas ligeras cuantificables en el proteinograma. En 34 de los casos había sobreestimación del componente monoclonal. Determinamos el tipo de componente monoclonal (*kappa* o *lambda*), la concentración del mismo y la presencia de monómeros, dímeros y multimeros de cadenas ligeras. Los resultados fueron similares en pacientes con

gammapatía monoclonal *kappa* y *lambda*. Observamos que la presencia de multímeros de cadenas ligeras libres se asoció con valores altos de las mismas, determinados mediante inmunocuantificación y con una sobreestimación al comparar la cuantificación obtenida mediante el proteinograma. Por tanto, nuestros resultados sugieren que la sobreestimación de los valores de cadenas ligeras obtenidas por nefelometría y turbidimetría podría deberse, al menos en parte, a la presencia de multímeros de las mismas

REFERENCIAS

[1] Keren, D. F. y Schroeder, L. (2016). "Challenges of measuring monoclonal proteins in serum". *Clin. Chem. Lab. Med.* **54**: 947-961.

[2] Messiaen, A. S. *et al.* (2017). "Performance Evaluation of Serum Free Light Chain Analysis: Nephelometry vs Turbidimetry, Monoclonal vs Polyclonal Reagents". *Am. J. Clin. Pathol.* **147**: 611-622.

[3] Dogaru, M., Lazăr, V. y Coriu, D. (2011). "Assessing the efficiency of free light chain assay in monitoring patients with multiple myeloma before and after autologous stem cell transplantation along with serum protein electrophoresis and serum protein immunofixation". *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* **70**: 15-22.

[4] Sabatino, R. *et al.* (2017). "Analytical criticalities associated to different immunological methods for serum free light chain detection in plasma cell dyscrasias: a description of particular clinical cases". *Int. J. Mol. Sci.* **18**: 804.

de Autoinmunidad

Ángela Mª Carrasco[1] y Álvaro Prada[2]

[1]Servicio de Inmunología. Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid.
[2]Sección de Inmunología. Hospital U. Donostia. San Sebastian (Guipúzcoa)

Enfermedades ampollosas de la piel

Las enfermedades ampollosas autoinmunes (EAA) son enfermedades autoinmunes contra proteínas estructurales específicas de la piel, como la desmogleína 1 (DSG-1), desmogleína 3 (DSG-3), BP230, BP180, el colágeno tipo VII, etc. Estas proteínas son las responsables del mantenimiento del contacto entre queratinocitos y de la adhesión de la epidermis a la dermis.

En las EAA se produce una alteración de la cohesión dermoepidérmica de origen autoinmune. Los trastornos ampollosos (o bullosos) son resultado de la incapacidad de adhesión de la **epidermis interna y dérmica**, causada por un origen congénito o adquirido. Son enfermedades raras (baja incidencia) y se clasifican según sus antígenos diana y localización de la ampolla [Figura 1], y por la aparición de erosiones en piel o mucosas.

Es un grupo de enfermedades de difícil diagnóstico. Para el abordaje terapéutico, es fundamental el diagnóstico correcto, con estudios de autoanticuerpos séricos antes de iniciar el tratamiento. Para la caracterización inicial de los mismos se utiliza el enzimoinmunoensayo (ELISA) o la inmunofluerescencia indirecta (IFI), con diferentes sustratos: esófago distal de mono, células transfectadas, piel tratada con solución salina. Es muy importante la monitorización de la enfermedad por métodos de ELISA (una vez al mes durante fase activa; y una vez cada tres meses durante fase estable).

Figura 1. Clasificación de las EAA.

ENFERMEDAD	ANTÍGENO DIANA
PÉNFIGO (ampolla intradérmica)	
Pénfigo vulgar	**DSG-3 y DSG-1**
Pénfigo foliáceo	**DSG-1**
Pénfigo IgA	DSG-1 o 3 y desmocolina 1
PENFIGOIDE (ampolla subepidérmica)	
P. bulloso	**BP230, BP180**
P. gestacional	**BP180,** BP230
Dermatosis IgA lineal	**BP180,** BP230
P. mucoso	**BP180, laminina 332**, a6b4 integrina, laminina 311, laminina 5, BP230, colágeno tipo VII
Líquen plano penfigoide	**BP180**, BP230
P. antilaminina gamma1/p200	**BP180**, BP230
Epidermiolisis bullosa adquirida	**Colágeno tipo VII**
DERMATITIS HERPETIFORME	**Transglutaminasa 3**
PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO	Desmoplaquina 1 y 2, BP230, Ag desconocido de 190 y 170 kDa

Objetivos

- Conocer la actividad realizada en los laboratorios de nuestra red sanitaria para diagnosticar enfermedades ampollosas autoinmunes (EAA).

- Estudio de anticuerpos específicos en sueros procedentes de pacientes con distintas EAA.

Metodología

- Se envió una encuesta a los participantes del taller para conocer la situación de partida de los laboratorios en el diagnóstico de las EAA, donde se consultaba: determinaciones por algoritmos diagnósticos o demanda; servicios que hacen las peticiones; cuáles son los autoanticuerpos estudiados; si se realiza en Laboratorios de Autoinmunidad o se externalizan; técnicas que se utilizan: si es IFI (en qué tejidos/células, dilución, fabricante y distribuidor) o ELISA, y qué tipo de información se da al clínico. Contestaron a la encuesta 20 laboratorios.

- Se enviaron 11 sueros con diferentes EAA a 34 laboratorios participantes, con informe del comité ético. Con cada suero se adjuntó un resumen de la historia clínica y pruebas complementarias. Cada laboratorio utilizó las técnicas que consideró oportunas para la caracterización de los anticuerpos. Cuando la detección de anticuerpos se realiza por IFI en esófago de mono, se informaron los sueros positivos con los dos patrones posibles: sustancia intercelular (SIC) y membrana basal epidérmica (MBE) [Figura 2].

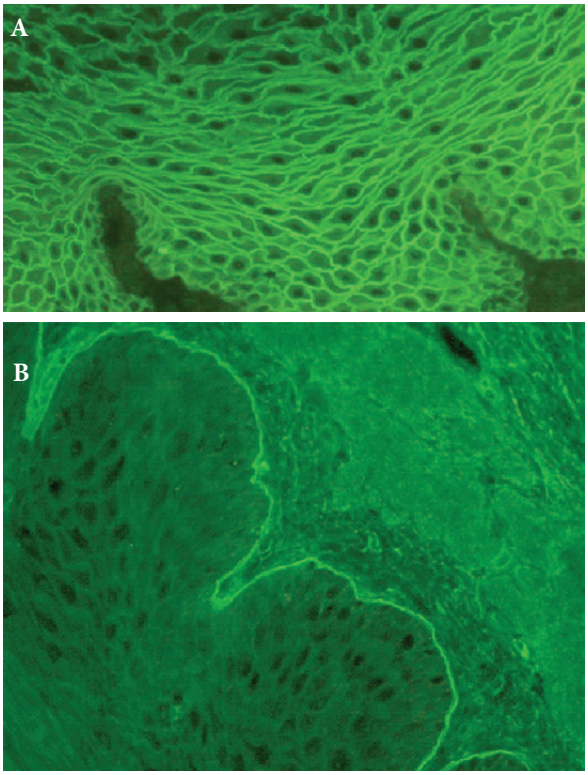


Figura 2. Patrones de tinción de anticuerpos específicos de EAA por IFI sobre esófago de mono: **A)** Patrón de sustancia intercelular (DSG-1, DSG-3). **B)** Patrón de membrana basal epidérmica (BP230, BP180, colágeno tipo VII).

Resultados del taller de autoinmunidad 2017

Resultados de la encuesta previa al taller: actividad de los laboratorios

- La relación de la actividad de los laboratorios y el número de muestras (sueros) analizadas queda reflejada en la figura 3.

- Utilización de IFI sobre piel separada tras incubación con NaCl (Técnica *Salt Split*)

  - IFI "casera": "**SÍ**": dos laboratorios. Nº de determinaciones anuales: 2-5.

  - IFI comercial: "**SÍ**": cuatro laboratorios. Nº de determinaciones anuales: 6-50.

- Respecto a la cuestión planteada: "En pacientes con anticuerpos anti-SIC del grupo sanguíneo 0, ¿realizas el bloqueo con glóbulos rojos de donante AB o con reactivo comercial para evitar la interferencia en la

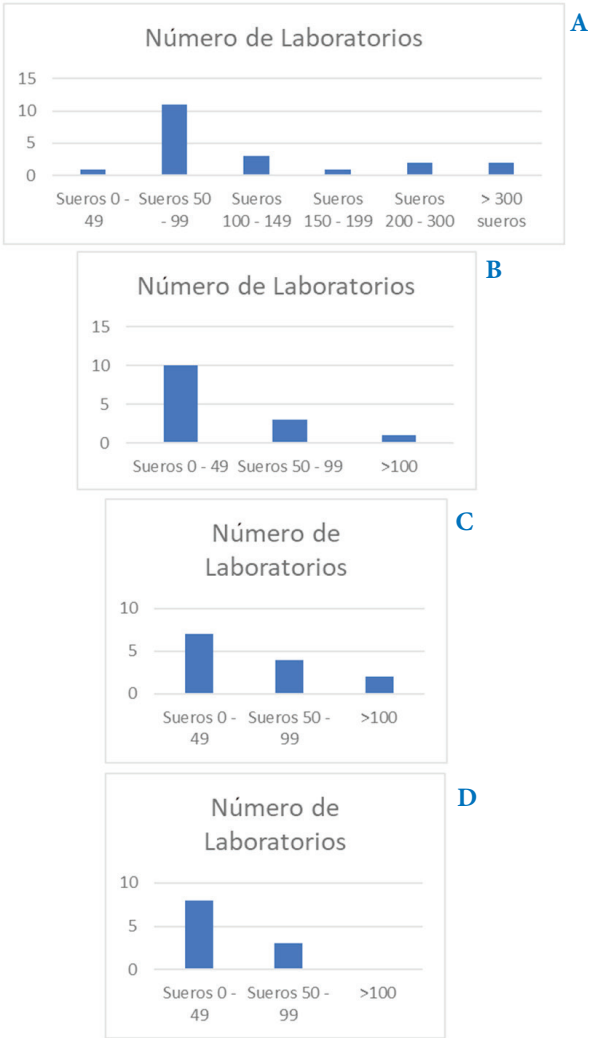


Figura 3. Resumen de la actividad diagnóstica de los laboratorios: **A)** Actividad en MBE y SIC. **B)** Actividad en DSG-1 y DSG-3. **C)** Actividad en BP180. **D)** Actividad en BP230.

detección de anticuerpos anti-SIC?", las respuestas fueron:

NO: 17 laboratorios

SÍ: 3 laboratorios

- Diluciones iniciales empleadas como *screening* en IFI. Aparecen recogidas en:

Dilución	1/5	1/10	1/20	1/40	1/20-1/80	1/10, 1/20, 1/80
Nº de Labs	4	8	6	1	1	1

Resultados del estudio de las muestras enviadas

Los resultados informados por los laboratorios que enviaron los sueros de estudio fueron los siguientes:

- Caso clínico 1: MBE y BP180 positivo
- Caso clínico 2: MBE positivo.
- Caso clínico 3: MBE y BP180 positivo.
- Caso clínico 4: Dx pénfigo vulgar: SIC y DSG-3 positivo
- Caso clínico 5: Dx penfigoide ampolloso: MBE y BP230 positivo.
- Caso clínico 6: Dx penfigoide de mucosa oral: DSG-3 positivo.
- Caso clínico 7: Dx penfigoide ampolloso: MBE y BP230 positivo
- Caso clínico 8: Dx penfigoide ampolloso de mucosa con diagnóstico a partir de biopsia con IF positiva. En *Western blot* se observa una banda positiva a 180.
- Caso clínico 9: Dx penfigoide ampolloso: MBE en piel separada positiva DSG-3 y BP 180 positivos

En la figura 4 se muestran los resultados obtenidos para cada una de las muestras estudiadas para los diferentes autoanticuerpos analizados.

Así mismo se realizó **el estudio de concordancia (índice de Kappa)** para cada variable, con los siguientes resultados:

- MBE: 0,5387: Moderado
- SIC: 0,3233: Débil
- DSG-1: 0,0804: Pobre
- DSG-3: 0,7953: Bueno
- Bp180: 0,6404: Bueno
- BP230: 0,2832: Débil

Conclusiones y reflexiones del taller

El diagnóstico de las enfermedades ampollosas autoinmunes debe incluir, no solo la biopsia de AP, sino el estudio de la IFI y las especificidades de los anticuerpos (Ac) circulantes para cada tipo de enfermedad.

Los Ac anti-MBE son un buen indicador de la presencia de estas patologías, sobre todo en los casos crónicos. Los anticuerpos anti-MBE con piel separada presentan mayor valor diagnóstico.

Los Ac anti-SIC se negativizan antes que los Ac anti-MBE.

Sería conveniente llegar a algoritmos de consenso para su utilización como referencia.

Con los resultados obtenidos en este taller, los Ac anti-DSG-3 y BP180 serían las especificidades más significativas

Resumen de la encuesta de valoración del taller

- Muestras: Volumen de muestra suficiente (en 23 de 26). Han llegado en buen estado en el 100 % y han estado bien elegidas para 28 de los 31 laboratorios. Hubiera sido deseable poder estudiar muestras con otros diagnósticos, como penfigoide gestacional, dermatitis herpetiforme, etc.
- Historias clínicas (HC): Buena información en 27 de los 34 laboratorios. Se recomienda homogenizar las HC.
- Valoración final del Taller de Autoinmunidad (del 1 al 10):

Puntuación:	7	8	9	10
Nº de laboratorios:	3	10	12	5

	MBE		SIC		DSG-1		DSG-3		BP180		BP230	
	P	N	P	N	P	N	P	N	P	N	P	N
Caso clínico 1	80	20	0	100	0	100	0	100	100	0	26	74
Caso clínico 2	62	38	0	100	0	100	0	100	0	100	55	45
Caso clínico 3	79	21	3	97	7	93	7	93	50	50	26	74
Caso clínico 4	3	97	60	40	0	100	100	0	0	100	0	100
Caso clínico 5	91	9	35	65	0	100	53	47	53	47	71	29
Caso clínico 6	6	94	53	47	11	89	100	0	11	89	3	97
Caso clínico 7	97	3	6	94	0	100	4	96	50	50	74	26
Caso clínico 8	3	97	3	97	20	80	20	80	12	88	12	88
Caso clínico 9	26	74	6	94	4	96	96	4	100	0	26	74

Figura 4. Resultados de los laboratorios del taller en porcentaje para cada autoanticuerpo. **P:** Positivo; **N:** Negativo.

Agradecimientos

- A todos los participantes en el Taller de Autoinmunidad 2017.
- A Mª Rosa Juliá, Kety Preciado y Pedro Martínez, por proporcionar las muestras de los pacientes.
- A los Laboratorios de Diagnóstico: Euroimmun y Menarini.

(Figuras elaboradas por los autores).

FE DE ERRATAS:

En el número 4 de la revista del año 2017 se produjo involuntariamente un error en la página 18, Taller de Formación ***"Metodología en autoinmunidad y algoritmos de trabajo: anticuerpos antinucleares y sus especificidades"***, donde fue identificada la filiación de **Irene Fernández Alonso** mediante el número 2 en superíndice, cuando en realidad le correspondía el número 1, es decir, Werfen, Diagnostic solutions for live, Línea de Autoinmunidad. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. Pedimos disculpas a la autora y a nuestros lectores.

En el **pdf descargable de nuestra web** se ha podido rectificar este error, no así en la versión que aparece en la plataforma issuu.

NOTA:

Debido a necesidades de espacio para cubrir el monográfico de Talleres 2017, por decisión del comité editorial, excepcionalmente la subsección de CALIDAD no se incluirá en este número de la revista.

El equipo IMMUNOMEDIA: reinventando la docencia y la divulgación de la Inmunología

*En nombre del equipo IMMUNOMEDIA**

Alfredo Corell

Universidad de Valladolid

Immunomedia es un proyecto de 12 años de andadura, iniciado y coordinado por la Universidad de Valladolid, pero al que progresivamente se le han ido sumando diferentes profesionales y universidades. Hoy participan seis universidades españolas (Valladolid, Complutense de Madrid, Europea de Madrid, de Alicante, de Alcalá de Henares y Politécnica de Valencia), dos europeas (Toulouse-III y Coimbra), la empresa italiana eGnosis y la Sociedad Española de Inmunología (SEI).

El proyecto ha evolucionado de modo paralelo al desarrollo tecnológico, desde un inicio en red estática-informativa (1.0) a una interactiva (2.0) y, finalmente, a una construcción colaborativa del conocimiento (3.0) generando materiales de uso libre y con el objetivo último de facilitar el aprendizaje de calidad (experto o divulgativo) de la Inmunología. El alcance del proyecto se puede estimar con el impacto del producto más difundido, las "inmunopíldoras", reproducidas más de 1.850.000 veces por unas 350.000 personas de más de 150 países.

El proyecto se ha ido vertebrando en torno a ejes de actuación estratégicos (que han crecido con el paso del tiempo), y que dan respuesta a los retos que se han ido abordando:

1. Creación de **objetos de aprendizaje multimedia de Inmunología**. En este apartado se han elaborado:
   - Apuntes colaborativos para el estudio de la Inmunología por estudiantes universitarios de Ciencias de la Salud.
   - Se están coleccionando esquemas o dibujos originales y libres de derechos de autor para su uso en ponencias y clases.
   - Se han realizado animaciones *flash* en dos dimensiones sobre los tejidos y las células del sistema inmunitario.
   - Se han realizado tres vídeos tridimensionales sobre diferentes técnicas diagnósticas de Inmunología, como tutoriales para laboratorios de prácticas.
   - Se han grabado 70 entregas de la colección "inmunopíldoras" donde los profesores explican las diferentes materias en formato de minivídeos de corta duración. En todos los vídeos se sugieren preguntas de autoevaluación a los estudiantes para que comprueben su grado de aprendizaje [Figura 1].

Figura 1: Fotograma de una de las 20 nuevas inmunopíldoras añadidas a la colección en enero de 2018.

   - Se han realizado entradas en Wikipedia, para completar algunas fichas que estaban defectuosas, incompletas, carentes de referencias o imágenes, así como también se han creado nuevos wikis en español.
2. ***Content curation*** de material de aprendizaje y divulgación de la Inmunología. En este eje de actuación se han clasificado, catalogado, etiquetado y comentado enlaces informativos de inmunología (publicaciones, noticias, vídeos, webs, blogs, etc.) en diversas plataformas para este fin: ZEEF, Huzzaz, Scoop.it, Pearl-Trees, Pinterest. Recomendamos visitar los sitios de Scoop.it y de Pinterest, porque están resultando los más atractivos y son a los que hemos dedicado mayor esfuerzo para que sean completos y actualizados.

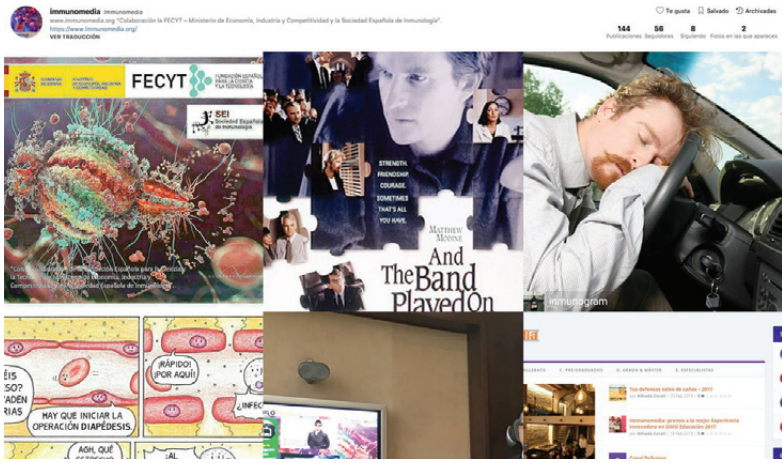


Figura 2: Imagen del perfil de Immunomedia recientemente creado en Instagram.

3. **Redes sociales** y docencia/divulgación de la Inmunología. El equipo Immunomedia está hoy en día presente y activo en diferentes redes sociales:
   - **Twitter @immunomedia**
   - **Facebook:** https://www.facebook.com/immunomedia/
   - **Pinterest:** https://es.pinterest.com/Immunomedia/
   - **Instagram @immunomedia** [Figura 2]
   - **YouTube:** https://www.youtube.com/immunomedia

   Según cada red, los tiempos de publicación son diferentes, y los eventos y actividades publicadas, aunque están habitualmente dirigidos a la docencia o aprendizaje de la Inmunología, o a su divulgación, también incluyen presentaciones y comentarios de las investigaciones más recientes y de impacto en Inmunología, Inmunopatología e Inmunoterapia. Todo ello se publica en el diario colaborativo generado en Scoop.it y en el que puede participar cualquier persona interesada tan solo utilizando a través de Twitter el "hashtag" #immunomedia.

Figura 3: Esther San José (UEM) en la charla divulgativa sobre Inmunología impartida en el campus universitario.

4. **"Sacando las defensas a la calle":** actividades divulgativas de calle en el Día Internacional de la Inmunología (DOI). Hemos participado en diferentes formatos desde las universidades que componen Immunomedia: en concreto, en 2017, desde la Universidad Europea de Madrid organizaron una jornada divulgativa sobre Inmunología para todo el campus universitario [Figura 3]. Desde la Universidad Complutense de Madrid realizaron diferentes charlas divulgativas con motivo del DOI [Figura 4] y también en la actividad "Pints for Science". Y en Valencia, de modo conjunto, las Universidades de Alicante y Politécnica de Valencia, hicieron una jornada sobre Inmunología para estudiantes "bio" universitarios [Figura 5]. En Valladolid, este pasado 2017 celebramos por cuarto año consecutivo el DOI con el formato "Tus defensas se van de cañas", divulgando sobre Inmunología, patologías y terapias en un céntrico pub de Valladolid [Figura 6]. La actividad ya está prácticamente

Figura 4: Narcisa Martínez Quiles (UCM) en una de las charlas conmemorativas del Día Internacional de la Inmunología 2017.

"consagrada" y cada año tenemos mejores propuestas y más asistentes (y mucho más participativos). Con ya cuatro años de experiencia, la colección de píldoras divulgativas "Canal Defensas" en la que participan especialistas, pero

Figura 5: Asistentes a las actividades del Día Internacional de la Inmunología de la Sociedad Valenciana de Inmunología. Entre el público se ve a dos miembros del equipo Immunomedia de la Universidad de Alicante: José Miguel Sempere y Sandra Pascual.

sobre todo realizadas por estudiantes, ha alcanzado ya 33 entregas

5. Internacionalización del proyecto (en inglés, francés y portugués). Gran parte de la colección de "inmunopíldoras" está ya subtitulada al inglés y al francés, para aumentar su impacto. Tenemos en proceso el posible doblaje de algunas de ellas al portugués con la ayuda de la Universidad de Coimbra. Y muchas de las noticias en Scoop.it, Paper.li, Pinterest están también en inglés, de modo que estos contenedores de información se están desarrollando de modo bilingüe para aumentar la audiencia del proyecto.

6. Evaluación del conocimiento/aprendizaje mediante juegos (*gamificación*). Se ha creado el Aula Immunomedia [Figura 7], basada en la plataforma de software libre Moodle. Y

Figura 6: Asistentes a la cuarta edición de "Tus defensas salen de cañas", organizado por la Universidad de Valladolid. En la imagen, cuatro miembros del equipo Immunomedia: Alfredo Corell (presentando el evento), y además Luis Alfonso Sanz, Juan Carlos Aragón y Carmen Martín (alguno de lado o de espaldas).

se han comenzado a desarrollar actividades de evaluación de aprendizaje, tanto para estudiantes universitarios, como para todo el público en general. Para ello se han determinado itinerarios formativos, de modo que se les va indicando qué productos hay que leer, ver o repasar, o qué actividades hay que hacer, y los participantes van contrastando su aprendizaje de modo autónomo y *on-line*. Según van demostrando que conocen los diferentes contenidos, van adquiriendo "insignias" que indican el nivel de conocimientos logrado. Esta herramienta está en pleno diseño y desarrollo en este momento, así que esperamos que sea un gran éxito en los próximos meses, tanto entre los estudiantes como para el público en general.

7. Creación de un portal de contenidos web "Immunomedia" [Figura 8] que vertebra todo lo anterior. Se acaba de abrir con la imagen rediseñada y con una accesibilidad mayor para todos los públicos: queremos que el mismo blog sea útil tanto para el inmunólogo que necesita contrastar alguna publicación, como para alguien sin formación que quiera informarse sobre vacunas, o para el estudiante que quiere profundizar en su conocimiento sobre los anticuerpos. El blog está ya funcionando y estamos cargando, poco a poco, la gran colección de materiales (textos, gráficos, vídeos, etc.) que se han generado durante estos 12 años. Así que será una tarea que durará varios meses. Pretendemos conseguir ser el referente en contenidos de Inmunología.

Figura 7: Pantallazo del Aula Immunomedia, donde se ve el inicio de la evaluación sobre el complemento y las insignias que señalarían la consecución de tres niveles de conocimientos de complejidad creciente.

8. **Inmunoteca:** hemos comenzado a publicar diferentes objetos gráficos docentes o divulgativos de uso libre en Wikicommons, y se han comenzado a crear, traducir, o mejorar algunas entradas de la Wikipedia. Todo este trabajo procede, como muchos otros objetos de aprendizaje, del trabajo voluntario de los estudiantes universitarios de Inmunología de los últimos años. Mediante un convenio con Wikipedia-España, hemos habilitado una página de trabajo en la que se van referenciando todos los trabajos realizados por los estudiantes.

Figura 8: Pantallazo del blog Immunomedia, donde se ve el nuevo aspecto, y el acceso a las redes sociales del proyecto y a los contenidos estratificados por niveles de conocimientos.

9. Uso de los recursos de Immunomedia en métodos docentes específicos: ***Flipped Classroom* y MOOC**; este último eje, lo hemos incluido hace pocos meses al proyecto pero pensamos que nos depara grandes momentos. De una parte, la incorporación de los inmunólogos de la Universidad de Alcalá de Henares, expertos en *flipped classrom* (clase inversa), está permitiendo desarrollar módulos docentes con los materiales de Immunomedia y es una metodología que cada vez cuenta con más profesores practicándola (universitarios y de secundaria). También dentro de este eje, hemos apostado por desarrollar un MOOC divulgativo sobre vacunación; nos parece que es un tema esencial y, que en los tiempos que corren, creemos que es muy necesario hablar muy claro a la población, basándonos en la evidencia científica y desmontando todos los bulos y falsos mitos en torno a la vacunación.

Los miembros del equipo Immunomedia no somos solamente inmunólogos: también tenemos profesores de Traducción y de Ingeniería de Telecomunicaciones. Pero más aún, el equipo no

sólo lo compone personal docente e investigador de las ocho universidades participantes o de la SEI; también formamos parte de este grupo personal técnico cualificado (audiovisuales, informática, de la Universidad de Valladolid y de la empresa eGnosis) e incluimos –como actores imprescindibles– a los estudiantes universitarios, que generan materiales docentes y divulgativos para sus compañeros y para la población ("Inmunodosis" y "Canal Defensas"). Además, el trabajo colaborativo y continuado entre profesores y estudiantes es el único modo de mantener vivas las redes sociales del proyecto (Twitter, Facebook, Pinterest, Youtube, Instagram).

***Equipo IMMUNOMEDIA:**

- Alfredo Corell, Carmen Martín, Roberto Reinoso, José Carlos Zarzuela, Susana Álvarez, Verónica Arnáiz, Luis Alfonso Sanz, Juan Carlos Aragón, Eduardo García, María Jesús Verdú, Luisa María Regueras, Juan Pablo de Castro, Alberto Vicente, David Calvo (Universidad de Valladolid)
- José R. Regueiro, Narcisa Martínez, Pedro Antonio Reche, Pedro Roda (Universidad Complutense de Madrid)
- José Miguel Sempere, Sandra Pascual, Pascual Martínez (Universidad de Alicante)
- Rafael Sirera (Universidad Politécnica de Valencia)
- Denis Hudrisier (Universidad de Toulouse III – Paul Sabatier)
- Paulo Rodrigues (Universidad de Coimbra)
- Sara Redondo, Maite Villalba, Esther San José (Universidad Europea de Madrid)
- Alfredo Prieto, Jorge Montserrat (Universidad de Alcalá de Henares)

Todas las imágenes han sido proporcionadas por el autor

Tiroiditis de Hashimoto

Fernando Fariñas

Instituto de Inmunología Clínica y Enfermedades Infecciosas
Málaga

El término "autoinmunidad" entraña y refleja en sí mismo un error garrafal de nuestro sistema inmunitario: el de reconocer como ajenos y extraños a nuestros propios órganos, tejidos y células, a los que hay que atacar y destruir. Se conocen más de 80 tipos de enfermedades autoinmunes diferentes y, virtualmente, ningún órgano se escapa de este posible daño "autoinfringido".

Hay individuos en los cuales su sistema inmunitario reconoce como "enemigo" a determinados componentes de la glándula tiroides, un órgano con forma de mariposa, localizado en el cuello, cuya función es sintetizar las hormonas tiroideas [Figura 1]. Estas hormonas ayudan al cuerpo a utilizar energía, mantener la temperatura corporal y a que el cerebro, el corazón, los músculos y otros órganos funcionen normalmente. El ataque y destrucción de esta glándula por parte del sistema inmunitario es la causa de que se desarrolle una enfermedad llamada tiroiditis de Hashimoto (TH).

La TH debe su nombre al médico japonés que la describió en 1912; el Dr. Kakuru Hashimoto. A lo largo del tiempo, la TH ha recibido distintos nombres: tiroiditis linfocítica, struma linfomatoso o tiroiditis bociógena autoinmune son algunos de ellos. En cuanto a su origen o causa primaria, son muchas las hipótesis vertidas y los posibles agentes causales de los que se ha sospechado, habiéndose relacionado la enfermedad con algunos agentes infecciosos, o con factores ambientales entre los que se encuentra la exposición a radiaciones y al yodo. Actualmente se considera que, independientemente de posibles factores ambientales, existe una predisposición genética al padecimiento de esta enfermedad.

En la TH las mujeres de edad media están sobrerrepresentadas, siendo la causa más frecuente de disfunción tiroidea en países con suficiencia de yodo. No es infrecuente que algunos pacientes con TH padezcan otras enfermedades autoinmunes como celiaquía, gastritis autoinmune, psoriasis o lupus, entre otras (en cuyo caso debe descartarse un síndrome poliglandular autoinmune).

Desde que el sistema inmunitario comienza a atacar y lesionar al tiroides, hasta que se produce la enfermedad clínica (cuando aparecen los síntomas), pueden transcurrir años. Por lo tanto, la disminución en la producción de hormonas tiroideas no podrá ser descubierta en un análisis de sangre hasta que la destrucción de la glándula no sea lo suficientemente importante. La única forma que tenemos en estas personas de poder diagnosticar dicho daño inmunitario al tiroides es a través de la valoración de dos anticuerpos conocidos como anticuerpos anti-TPO (anti-peroxidasa) y anti-TG (anti-tiroglobulina).

Figura1. Con su característica forma de mariposa, la glándula tiroides se encuentra en la parte media del cuello (*Imagen* proporcionada por el autor).

Basándonos en estas consideraciones podemos sospechar que, en la población general, debe de haber muchas personas que puedan tener lo que se llama tiroiditis de Hashimoto "eutiroidea", traducido al castellano: personas que no muestran actualmente síntomas de ningún tipo y que, cuando se analizan las hormonas tiroideas (TSH, T3 y T4), sus niveles se observan normales, pero que, sin embargo, son positivas a uno o dos de los anticuerpos descritos (anti-TPO o anti-TG). Se estima que alrededor del 52 % de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto puede presentar un estado "eutiroideo", y cerca de un 50 % de estos va a evolucionar, más tarde o más temprano, a una hipotiroidismo clínico, es decir, al desarrollo de síntomas y signos característicos de la enfermedad como tendencia a aumentar de peso, estreñimiento, piel seca, cansancio, escasa tolerancia al ejercicio, alta sensibilidad al frío y menstruaciones abundantes e irregulares [Figura 2]. La edad de los pacientes parece condicionar la forma de presentación, siendo los niños menores de diez años o los preadolescentes los que presentan con mayor frecuencia alteración clínica y analítica de las hormonas tiroideas. Otro grupo importante de pacientes donde esta enfermedad es frecuente es en los niños con síndrome de Down y síndrome de Turner.

Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto eutiroidea, es decir, con anticuerpos elevados pero pruebas de función tiroidea normales, no requieren tratamiento. Para aquellos pacientes con hipotiroidismo clínico (TSH elevada y niveles bajos de hormonas tiroideas), el tratamiento consiste en la terapia hormonal de reemplazo. Todos los pacientes con tiroiditis de Hashimoto que desarrollan hipotiroidismo van a necesitar tratamiento de por vida con un fármaco llamado levotiroxina, que no es ni más ni menos que la hormona tiroidea que vamos a suministrar desde "fuera", y que va a compensar la deficiencia que se está produciendo "dentro". El conseguir la dosis apropiada, particularmente al comienzo, puede requerir de analíticas frecuentes, cada 6 a 8 semanas, hasta encontrar la dosis correcta. Conseguida esta dosis óptima, las analíticas se hacen ya una vez al año. Cuando la levotiroxina se toma en la dosis apropiada, no tiene efectos colaterales. Sin embargo, cuando se toma una dosis insuficiente, los pacientes pueden tener síntomas persistentes de hipotiroidismo.

Otra condición importante, y que hemos dejado para el final, es que se ha observado que las mujeres que tienen marcadores de tiroiditis positivos, aun siendo "eutiroideas" (es decir, aun produciendo niveles normales de hormonas tiroideas), tienen mayor riesgo de abortos recurrentes. Aunque no existen actualmente guías consensuadas, en el estudio de la pérdida gestacional recurrente es necesario siempre valorar la posible presencia de los anticuerpos frente al tiroides (los anti-TPO y anti-TG). Aunque existen algunos estudios, guías y centros especializados en Medicina Reproductiva que aconsejan el uso de levotiroxina para la prevención de la pérdida gestacional, lo cierto es que actualmente no existe suficiente evidencia científica de que esto funcione. Aun así, dado el beneficio que potencialmente puede producir y la seguridad del tratamiento en cuanto a riesgos de producir alteraciones de cualquier tipo, se aconseja la toma de dosis pequeñas de levotiroxina en estas pacientes. Otras aproximaciones de tratamiento para la prevención de la pérdida gestacional se basa en la administración de las llamadas "inmunoglobulinas intravenosas", o en la toma de corticoides solos o asociados a ácido acetilsalicílico (Aspirina, Adiro), lo que en algunos estudios se ha visto que puede incrementar la tasa de éxito reproductivo de manera significativa, sobre todo si hay alteraciones inmunológicas asociadas a fallo reproductivo.

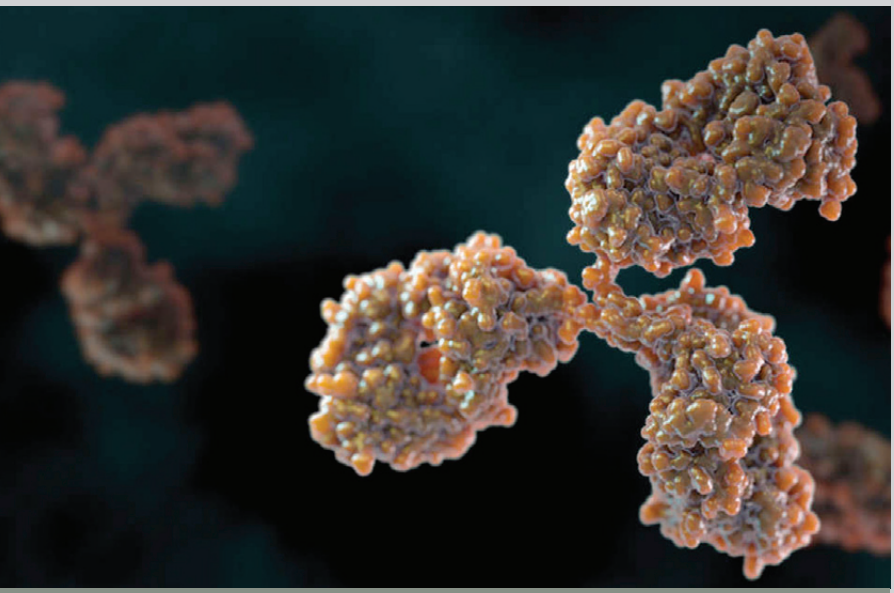


Figura 2. Los pacientes afectados con tiroiditis de Hashimoto pueden ser diagnosticados por la presencia de anticuerpos que "atacan" a la tiroides (*Imagen* proporcionada por el autor).

Asociaciones de pacientes

Asociación Española de la Tiroides (AET)

En esta ocasión nos hemos puesto en contacto con **Mar Rey Solé,** presidenta de la Asociación Española de la Tiroides (AET), una entidad sin ánimo de lucro nacida en el año 2016 y cuya función es orientar al paciente de patologías tiroideas para que encuentre al profesional médico adecuado y le sea ofrecido un tratamiento actualizado y a medida. Sus cuatro miembros fundadores son también pacientes de diferentes trastornos de la tiroides y sintieron la necesidad de crear una entidad que aglutinase a pacientes con profesionales médicos. Los trastornos tiroideos, aparte de ser muy frecuentes, deben ser atendidos desde muchas perspectivas médicas.

Pregunta al experto

Mar Rey nos ha hecho llegar algunas preguntas que suelen ser comunes entre los afectados, de las que hemos seleccionado las dos más relevantes. El resto la podréis consultar en su página de Facebook. Las respuestas han corrido a cargo del Dr. Fernando Fariñas Guerrero, autor del artículo de este número.

1. A los que presentamos patología tiroidea de origen autoinmune, y dado que tenemos predisposición a presentar otras, ¿no tendría sentido si, aparte de tratarnos un endocrino, nos tratara un inmunólogo?

Aunque está claro que el trastorno endocrino producido por el daño inmunitario sobre el tiroides ha de ser tratado, controlado y seguido por el endocrinólogo, la frecuencia con que esta enfermedad se asocia a otras enfermedades autoinmunes e incluso a procesos de inmunodeficiencia (como el déficit de IgA, entre otros), haría necesaria la evaluación y el seguimiento de la misma por un inmunólogo clínico experto. Creemos que una colaboración estrecha entre el endocrinólogo y el inmunólogo clínico sería de gran interés y redundaría en un mayor beneficio para el enfermo.

2. Respecto a la alimentación, ¿está relacionado el hipotiroidismo/tiroiditis de Hashimoto con la enfermedad celíaca o alergia al gluten?

La enfermedad celiaca consiste en una intolerancia al gluten de origen autoinmune y no de un proceso alérgico frente a esta proteína. Es una enfermedad autoinmune que se puede asociar a otras, entre las que destaca la tiroiditis de Hashimoto; por lo que, ante cualquier diagnóstico de alguna de estas dos enfermedades, tendríamos que investigar y excluir el padecimiento de la otra, incluso de otras más (diabetes tipo 1, gastritis autoinmune, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, etc.).

A TODOS LOS PÚBLICOS

Gripe y sistema inmunitario (II):

Pasado, presente y futuro de la vacuna contra la gripe

Texto adaptado del reportaje publicado en *Entremayores* en noviembre de 2017, y que complementa nuestra entrada anterior "Gripe y sistema inmunitario (I): ¿Por qué cada año hay que vacunarse frente a la gripe?" (*Inmunología* **36**, nº 4, 2017: 36-37)

Jesús Gil Pulido
Institut für Experimentelle Biomedizin (D16)
Wurzburgo, Alemania

Como veíamos en el número anterior, las vacunas permiten que nuestros guerreros del sistema inmunitario se entrenen y estén preparados para hacer frente a las posibles amenazas del futuro. En nuestro caso particular, el virus de la gripe, un escurridizo enemigo que sigue causando muchas muertes por todo el mundo. César Nombela, catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid, asegura que la primera vacuna contra la gripe se creó en los años 30 del siglo pasado, que fue "cuando el virus se pudo cultivar para proceder a su inactivación y administración como vacuna mediante inyección. Todo ello con la esperanza de que los antígenos [la porción de los invasores que son reconocidos por nuestros soldados] presentes en cada vacuna activaran una respuesta inmunitaria en los vacunados que evitara la infección". Por su parte, los doctores Inmaculada Casas y Francisco Pozo, del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III), afirman que "en 1931 se demostró que el virus de la gripe podía crecer en huevos embrionados de aves. La primera vacuna antigripal se desarrolló en 1944 y se produjo por cultivo de los virus gripales en huevos embrionarios de gallina. Este sistema se sigue utilizando en la actualidad para la producción masiva de virus, de donde se obtendrán las proteínas que se purifican y se dosifican [para su uso en las vacunas]".

Sin embargo, como sigue ocurriendo en la actualidad, hubo cierta reticencia a la hora de la implantación de esta primera vacuna. "La aceptación y la demanda pública ha dependido mucho de las circunstancias epidemiológicas. Cuando sucedió la pandemia de gripe asiática a finales de los años 50, pudo registrarse una gran demanda", declara Nombela. En cambio, "en momentos como los actuales, en que la gripe por los virus estacionales de cada año no parecen revestir mucha gravedad, las autoridades sanitarias tienen que insistir, no siempre con suficiente éxito, en que se vacunen quienes tienen mayor riesgo, como los mayores, el personal sanitario, etc.".

África González, directora del Centro de Investigaciones Biomédicas y presidenta de la SEI, afirma que la evolución de la vacuna desde su creación ha estado marcada por el intento de disminuir los efectos secundarios de la gripe, así como por mejorar la eficacia de esta medida de salud pública. "Se ha logrado más eficacia, más seguridad. La seguridad es uno de los aspectos más importantes que las agencias reguladoras

"Las vacunas que no requieren inyección son ya una realidad. En Estados Unidos ya se ha probado con éxito una vacuna de la gripe por vía intranasal" (África González) (*Imagen*: CDC/ Dr. Bill Atkinson; James Gathany, 2009).

controlan de forma muy eficiente", asegura.

Tal y como veíamos en el número anterior, uno de los mayores problemas que presenta el desarrollo de una vacuna contra la gripe es que los virus que la causan tienen una facilidad enorme para mutar. Una de las cuestiones que surgen al abordar esta temática es por qué no es posible crear una vacuna universal, efectiva frente a todos los virus de la gripe que circulan por ahí y, en cambio, hay que hacer anualmente un seguimiento y predicciones basadas en los virus circulantes para elaborar la actual vacuna estacional. En esta línea, es interesante destacar que, recientemente, científicos del Instituto Jenner de la Universidad de Oxford, en Reino Unido, empezaron a probar una vacuna experimental contra la gripe que tiene precisamente ese objetivo.

Uno de los mayores problemas que presenta el desarrollo de una vacuna contra la gripe es que los virus que la causan tienen una facilidad enorme para mutar

En relación con estos estudios iniciales sobre una vacuna universal, África González aclara que "si consiguen que el sistema inmunitario genere memoria y respuesta que protejan, la vacuna sería eficaz frente a todas las cepas del virus de la gripe". Explica que, para su elaboración, "los investigadores han empleado una parte del virus que no cambia, que no está en superficie [al contrario de las vacunas que se usan actualmente], por lo tanto, todas las cepas del virus la comparten".

Con respecto a la posibilidad de que en el futuro esta vacuna pudiera reemplazar a las vacunas estacionales, Inmaculada Casas y Francisco Pozo explican que esta "es una cuestión que necesita muchos estudios adicionales en diferentes tipos de población, dividida, por ejemplo, por grupos de edad, o en pacientes con riesgo de complicaciones, para poder confirmar con seguridad su sustitución. Existe, en la actualidad, una carrera por conseguir una aproximación a la vacuna universal que presente muchas más ventajas que inconvenientes y que permita una única vacunación frente a la gripe estacional e incluso la posible nueva gripe o gripe pandémica".

González cree posible que se llegue a generar una vacuna para varios tipos de virus, "pero va a ser difícil que pueda ser una vacuna universal, teniendo en cuenta la gran variabilidad del virus de la gripe. Por otra parte, esta vacuna no va a inducir respuestas de anticuerpos [como ocurre en la actualidad], solo de linfocitos T frente a partes internas del virus, por lo que la protección que promoverá será diferente a la habitual y habrá que ver si se ejerce de manera completa frente al virus". González confirma que también se está trabajando en el desarrollo de nuevos adyuvantes [las sustancias que se añaden a las vacunas para que nuestros soldados sean mucho más eficaces], para que activen mejor el sistema inmunitario.

Otra de las líneas de trabajo pasa por "mejorar la estabilidad de las vacunas", de forma que puedan transportarse con todas las garantías", explica. También se está tratando de reducir "el tiempo de elaborar y legalizar una nueva vacuna. Suele tardarse unos seis meses en hacer una vacuna convencional, y se está intentando acortar los tiempos, tanto desde el punto de vista de la elaboración de la propia vacuna, como

"En un futuro próximo se conseguirán [...] vacunas de ADN/péptidos que no requieran el uso del virus, que permitan elaborarlas de forma más rápida y fácil" (África González) (*Imagen* libre de derechos proporcionada por el autor).

desde el punto de vista de la aprobación de una nueva por parte de las agencias reguladoras".

Inmaculada Casas y Francisco Pozo comentan que "recientemente, se han introducido las vacunas antigripales que no necesitan crecer el virus en huevos embrionados de gallina, lo que agiliza enormemente el proceso de fabricación y no necesita este tipo de material biológico y su producción a escala industrial. La inclusión de vacunas tetravalentes (de cuatro componentes) aumenta la protección contra los dos grupos de virus que causan la llamada gripe B [la más común] y, por ello, aumenta la protección frente a los dos virus que pueden circular. Finalmente, mediante ingeniería genética se construyen virus reorganizados que son capaces de producir una gran cantidad del antígeno de la gripe que circula cada año, de una manera muy rápida y eficaz", aseguran.

"La inclusión de vacunas tetravalentes (de cuatro componentes) aumenta la protección contra los dos grupos de virus que causan la llamada gripe B" (*Inmaculada Casas y Francisco Pozo*)

África González considera que en un futuro próximo se conseguirán: vacunas combinadas para varios virus, que no requieran de varias inyecciones; vacunas que no empleen inyección; vacunas más estables, que puedan enviarse más fácilmente de unos países a otros y más fáciles de producir; y vacunas de ADN/péptidos que no requieran el uso del virus, que permitan elaborarlas de forma más rápida y fácil. De hecho, dice: "Las vacunas que no requieren inyección son ya una realidad. En Estados Unidos ya se ha probado con éxito una vacuna de la gripe por vía intranasal. Otro paso será no tener que emplear el virus completo y tener una vacuna que proteja totalmente, y sin efectos secundarios", afirma.

En cambio, Inmaculada Casas y Francisco Pozo apuntan a que, aunque en la actualidad ya existen diferentes alternativas tecnológicas para modificar la forma farmacéutica más común, que es la inyección intradérmica, "los equipos de Investigación, Desarrollo e Innovación trabajan en distintas maneras de aplicar vacunas sin dolor. Una inyección con microaguja indolora ya ha sido aprobada para uso en Estados Unidos, mientras que en Australia se desarrolló un prototipo de nanoparche con agujas aún más pequeñas que las de esta vacuna para la gripe. Además, no necesitan mantenerse en frío para su conservación, lo que las dota de una enorme ventaja", dicen. En este sentido, señalan: "podríamos concluir que las expectativas de futuro contemplan la vacunación sin dolor. Es un tema de trabajo de muchos equipos de investigación para muchas de las vacunas disponibles en la actualidad".

En la misma línea, África González destaca el uso de la nanotecnología, pues "está abriendo posibilidades (nuevas rutas de administración, nuevos y más potentes adyuvantes, más estabilidad de la vacuna, liberación controlada, etc. Nosotros estamos trabajando en nanopartículas biodegradables que puedan proteger los componentes del patógeno y que permitan una correcta activación del sistema inmunitario. Hemos probado eficazmente una vacuna de hepatitis B por vía intranasal y también intramuscular, por lo que es posible que en el futuro la aplicación de muchas vacunas se realice por rutas diferentes a la inyección que se usa actualmente".

"El uso de la nanotecnología está abriendo nuevas rutas de administración, nuevos y más potentes adyuvantes, más estabilidad de la vacuna, liberación controlada, etc." (*África González*).

Por último, y en referencia a si en el futuro será posible que la dosis de la vacuna no tenga que ser repuesta cada año, sino que tenga una durabilidad mayor, González concluye que "el empleo en la vacuna de elementos comunes a muchas cepas de virus que no cambien año a año, puede hacer que la vacuna puede utilizarse varios años, y no solo como ahora, que se cambian anualmente. De todas formas, considero que habrá que revacunar a los pacientes, aunque sea cada cierto tiempo (cinco, diez años), ya que el sistema inmunitario de los pacientes mayores ya está algo afectado, por lo que no responden a las vacunas igual que los niños".

¿Qué investigas?

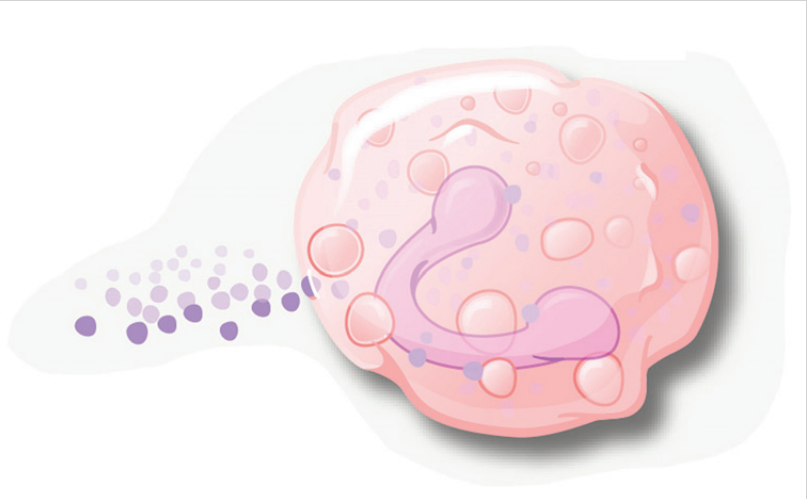
Utilidad de la citometría de flujo en las alergias a medicamentos

Carmen Cámara
Inmunología Clínica
Hospital San Pedro de Alcántara
Cáceres

Nuestra línea de investigación trata de facilitar el diagnóstico de una patología tan frecuente como la alergia a medicamentos, que suponen entre un 2-6 % de los ingresos hospitalarios. Aún hoy en día, con los grandes avances tecnológicos que tenemos en los laboratorios actuales, la prueba necesaria para este diagnóstico continúa siendo la *prueba de provocación controlada*. Esta consiste en que se le suministren al paciente los fármacos sospechosos, de forma separada, bajo el control de un equipo médico. Sin embargo, consume un gran número de recursos, exige que el paciente acuda al hospital entre 5 y 6 mañanas completas y conlleva el riesgo de que se desencadene una reacción grave. Para evitar esto, existe una técnica que permite simular esta prueba en el laboratorio con solo 5 ml de sangre del paciente. Se conoce como test de activación de basófilos (TAB).

Los basófilos son glóbulos blancos presentes en la sangre que se encargan de iniciar las respuestas alérgicas. Estas células están llenas de gránulos ricos en moléculas que, al liberarse, provocan todos los síntomas asociados a la alergia: rubor, picor, hinchazón, problemas para respirar, etc. El problema es que los basófilos suponen menos del 1 % de los leucocitos circulantes, por lo que se precisa de una tecnología que permita analizar un gran número de células en el menor tiempo posible. La respuesta a este problema han sido los citómetros de flujo, unas máquinas que permiten analizar células una a una, tras haber sido marcadas previamente con unos anticuerpos específicos que nos permitan diferenciar a los basófilos del resto de células sanguíneas. De esta forma, podemos analizar hasta un millón de células por minuto.

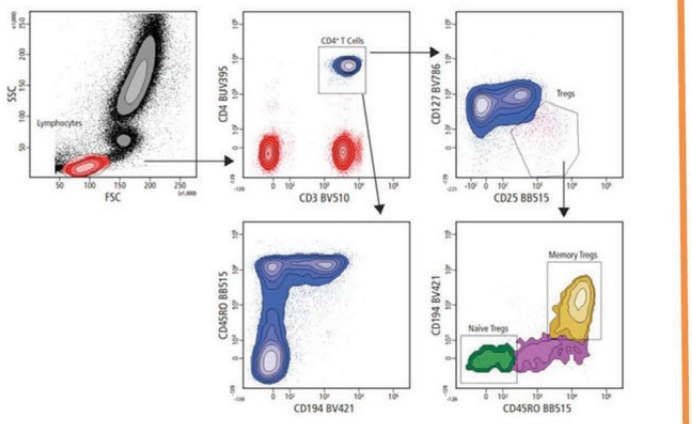
El TAB consiste en incubar la muestra de sangre de la persona con los distintos fármacos sospechosos por separado y detectar cuál de ellos hace que el basófilo libere sus gránulos, simulando, por tanto, una reacción alérgica, pero sin poner en riesgo al paciente. Otros beneficios adicionales son el ahorro de recursos y el descenso de las listas de espera. Los resultados obtenidos con este test son muy similares a los que se obtienen con el método tradicional de prueba de provocación, por lo que el objetivo es que pueda ser el sustituto en el mayor número de casos posible.



Los basófilos están cargados de gránulos cuyo contenido se libera al exterior ante factores que desencadenan infecciones, inflamaciones y alergias. La citometría de flujo permite analizar y contar el porcentaje de basófilos activados (*Imagen*: NIAID, NIH; CC BY 2.0).

Además de utilizar a los basófilos como método diagnóstico para encontrar las causas de las alergias usando los citómetros y la prueba TAB, en nuestro grupo también investigamos su utilidad para determinar la eficacia de los tratamientos con vacunas alergénicas y un anticuerpo usado para tratar el asma bronquial y la urticaria crónica, el omalizumab. De esta forma, analizando el porcentaje de basófilos que degranulan en estos pacientes tras recibir alguno de estos tratamientos, podremos ajustar las pautas de tratamiento de una forma individualizada reduciendo efectos secundarios.

The BD FACSCelesta™ flow cytometer is designed to make multicolor flow cytometry more accessible and allow researchers to benefit from new innovations in instrument and reagent technology. Parallel advances in optical and reagent technology are pairing multi-laser, multi-detector instruments with bright new dyes, enabling increasingly deep and powerful insights in cell analysis. With its compact footprint, reliable fluidics and high throughput capability, the BD FACSCelesta is optimized for brilliance to get the most out of BD Horizon Brilliant™ dyes.



Six-color Treg analysis on the BD FACSCelesta BVUV configuration

Normal human whole blood was washed, lysed and stained to analyze Tregs and CD4+ helper T-cell subsets. Cells were gated and lymphocytes were identified using light scatter. Lymphocytes were further gated on CD3+CD4+ helper T cells and analyzed for rare T-cell subsets using CD45RO and CD194 surface markers or identification of Tregs (CD25+CD127-). Within the Treg subset, naive (CD45RO-CD194-) and memory (CD45RO+CD194+) Tregs were identified.

Illuminate Rare Cells and Low-Density Antigens

Rare cells, or cells that have few surface receptors of a marker of interest, can be difficult to detect using conventional reagents. Bright reagents are essential in resolving these dim cells from others in a sample.

BD Horizon Brilliant™ polymer conjugates can endow previously dim cells with much brighter fluorescence signals than traditional organic fluorescent dyes or even phycobiliproteins such as PE or APC. Optimization for these bright dyes enables the BD FACSCelesta as the best partner to identify cell populations with a broader range of receptor density than was previously possible.

BD OptiBuild™ reagents

BD OptiBuild™ custom reagents offer more fluorochrome options with the antibodies you need. Whether you want to minimize compensation or add new markers to complex experiments, BD OptiBuild reagents provide flexibility to evaluate new colors and simplify your panel design.

Unlike traditional large scale, expensive custom conjugates, these reagents come in a convenient 50-µg vials and can be ordered the same way as any catalog reagent. Your products are made on demand, and we aim to deliver within two weeks of receiving your order.

For more information visit bdbiosciences.com/eu

BD

Jesús Sánchez
Unidad de Investigación Clínica de Cáncer de Mama
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

A LYMPH'S LIFE

Un cómic inmunológico sobre las épicas batallas diarias de nuestro organismo

Nº13: Inmolación o Victoria.

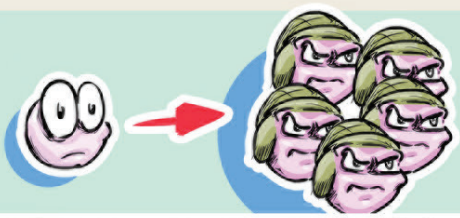
¡A replegarse!

Parece que nuestros linfocitos B han conseguido por fin rechazar al enemigo que amenazaba al pulmón. Llega la hora de replegarse dignamente...

1

Los linfocitos son la élite del organismo, los máximos especialistas en destruir a las amenazas.

2



Recordemos que para ser más eficientes, los linfocitos se arman y se multiplican explosivamente.

3

Si no controlamos ese despliegue militar, al acabar con el enemigo estas tropas podrían descontrolarse y atacar a tejidos y células sanas.

4

Por eso la mayoría de linfocitos se suicida tras derrotar a la amenaza, por un mecanismo llamado APOPTOSIS.

También puedes seguirnos en www.alymphslife.com