Volumen 37 • Número 2 • Abril - Junio 2018

Inmunología

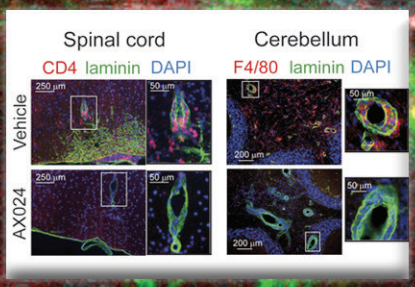
Publicación oficial de la Sociedad Española de Inmunología

SEI

"Supersoldados T" contra el cáncer

Noticias de la Junta Directiva

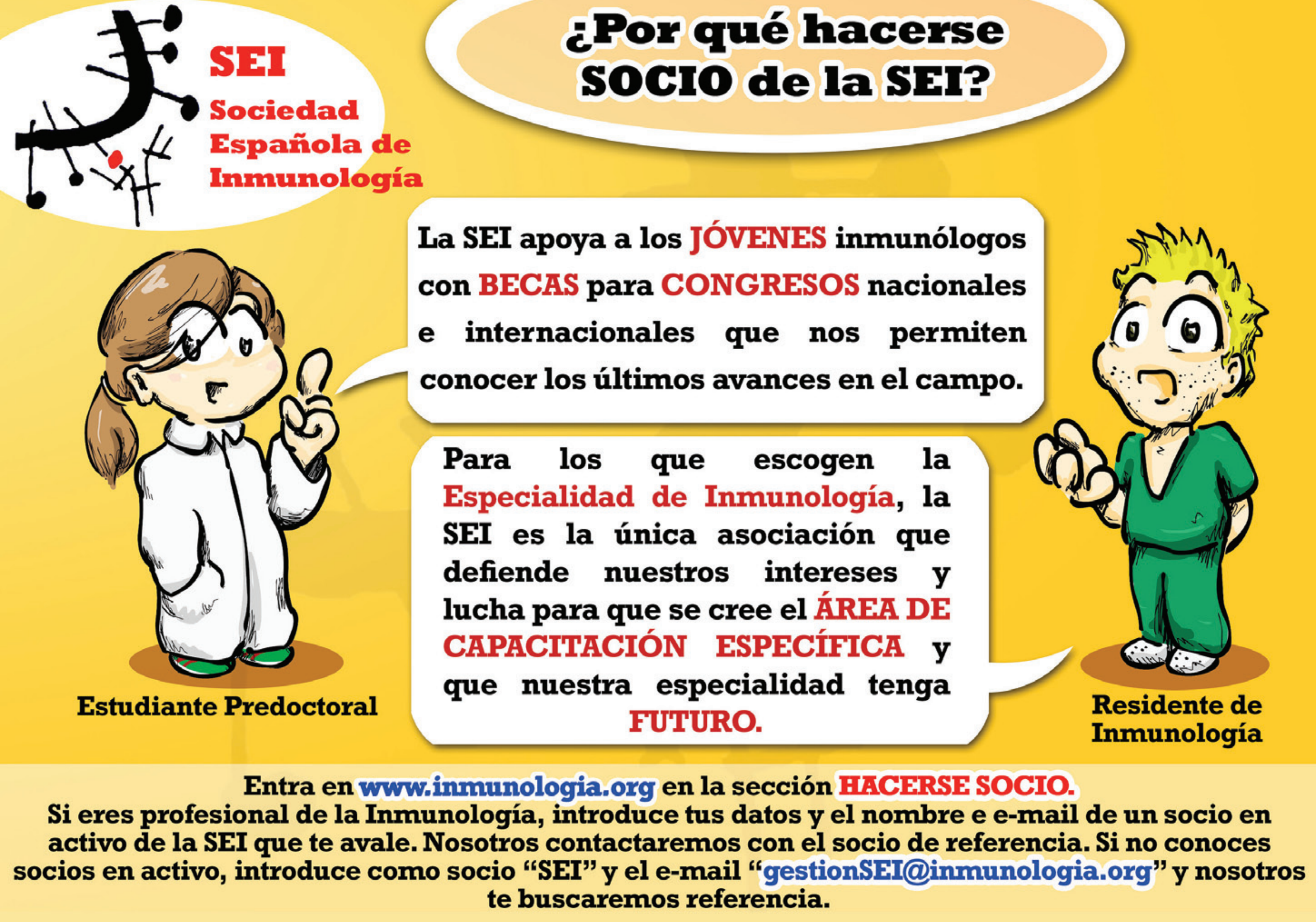
Un fármaco experimental que podría frenar varias enfermedades autoinmunes



ÉRASE UNA VEZ LA CALIDAD (I): de Babilonia a Chicago

Tribuna Panorama Investigación Docencia Clínica Divulgación

www.inmunologia.org



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 2 • Abril - Junio 2018

Inmunología

ÍNDICE DEL CONTENIDO

SEI
Sociedad Española de Inmunología

Portada

2 Créditos

Índice

5 **TRIBUNA**

Cámara: **Noticias de la JD** 5

6 **PANORAMA**

Franco: **16th European Meeting on Complement in…** 6

Cunill y Mensa-Vilaró: **2017 Meeting of the ESID** 7

Vitallé: **IX GeSIDA National Congress 2017** 9

Juan: **Teresa Gallart** 10 Carta de los lectores
(In Memoriam)

López-Botet: **Alessandro Moretta** 11

12 **INVESTIGACIÓN**

Municio: **Methotrexate limits inflammation through an…** 12 Visión del autor

Borroto, Reyes-Garau y Alarcón: **First-in-class inhibitor of the T cell…** 13

García-Peydró: **The NOTCH1/CD44 axis drives pathogenesis in a…** 14

16 **CLÍNICA**

Vázquez: **Inmunoterapia antitumoral: La nueva era de…** 16 Minirrevisión

Allende y Martín: **Determinación de CD25s en suero** 20 Talleres GECLID

Martín: **GSTT1, genotipaje y anticuerpos** 21

Martín: **Érase una vez la calidad (I): de Babilonia a…** 22 Calidad

24 **DOCENCIA**

Corell *et al.*: **Ya hay evidencias científicas sobre la mejora del…** 24

27 **DIVULGACIÓN**

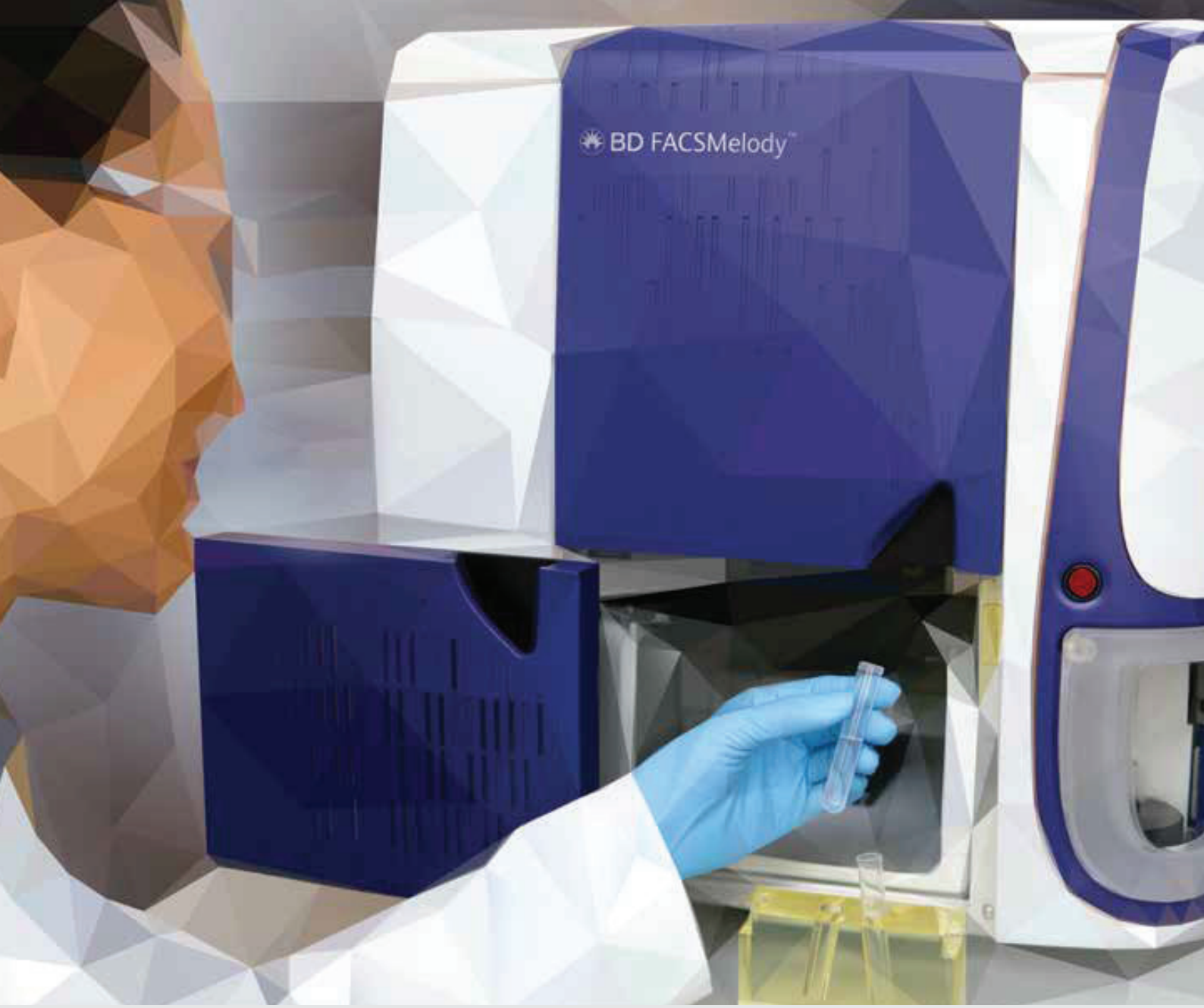
Gil: **"Supersoldados T" contra el cáncer: inmunoterapia con…** 27 A pacientes

Gil: **Celebramos la inmunología con motivo del DOI …** 30 A todos los públicos

Gil: **Entrevista a Escors…** 33 ¿Qué investigas?

Sánchez: **Nº 14: La mirada de las 1000 yardas** 35 Tira cómica

PORTADA: Foto central: Microambiente tumoral en el cáncer de mama. En azul, células tumorales; en rojo, y rodeándolas, macrófagos; en verde se pueden ver las fibras de colágeno, el soporte de los órganos (*Foto*: Joseph Szulczewski, David Inman, Kevin Eliceiri y Patricia Keely. National Cancer Institute /Carbone Cancer Center at the Univ. of Wisconsin; Imagen de dominio público). Los créditos de las restantes imágenes de portada pueden verse en sus respectivos apartados.



THE DIFFERENCE OF ONE SIMPLE SORT

ONE RESEARCHER, ONE SORTER, ONE CELL, MANY DISCOVERIES. BD is dedicated to developing easy-to-use cell sorting technologies that simplify accurate and reliable flow cytometry. The **BD FACSMelody™** cell sorter introduces a powerful combination of high performance, reproducible results and automated ease of use from a brand whose integrated flow cytometry portfolio and rigorous standards you can trust. BD FACSMelody is an affordable cell sorter that requires minimal training making it an ideal solution to advance your research. Its software guides the operator through every step, with a system sort readiness of less than 17 minutes for optimal timeliness. Designed to improve efficiency and throughput, it comes with the full suite of BD service and support to help you maximize your investment. Learn more about the one cell sorter that is easy to learn, to use and to maintain. Discover the difference one company can make. **Discover the new BD.**

BD

Learn more about the Difference of One at bd.com/SimpleSort

Class 1 Laser Product.
For Research Use Only. Not for use in diagnostic or therapeutic procedures.
© 2016 BD. BD, the BD Logo and BD FACSMelody are trademarks of Becton, Dickinson and Company.
23-18464-01

Noticias de la Junta Directiva

Carmen Cámara Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres.

Mi idea es aprovechar esta ventana a todos los socios que me ofrece el apartado de Tribuna para utilizarla como medio de difusión del trabajo que la Junta Directiva (JD) viene realizando, para que todos estemos informados de los proyectos que se van desarrollando.

Península de La Magdalena, Santander, Cantabria (*Fotografía*: María Victoria Gómez Fernández, 2007; CC-BY 2.5).

Como novedad principal me hace mucha ilusión presentaros el curso que la SEI organiza este verano por primera vez en colaboración con la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP): "Inmunología e Inmunoterapia: herramientas del siglo XXI". Se impartirá en el Palacio de la Magdalena del 12 al 16 de agosto y ya podéis descargar el programa en la web de la UIMP. El plazo de matriculación está abierto desde el 8 de mayo y el de solicitud de becas acabará el 14 de junio. Animo a los miembros más jóvenes de nuestra comunidad SEI (residentes, becarios, estudiantes pregrado, etc.) a inscribirse: la inmunoterapia es uno de los temas en los que tenemos que estar actualizados; y, si además se realiza en un sitio tan bonito como Santander en pleno verano…, mejor que mejor.

Hablando de Inmunoterapia, precisamente la SEI solicitó una entrevista con la ministra de Sanidad, Dolors Montserrat, por este tema. Concretamente para hablar de terapia CART, pero también de otro tipo de terapias donde el sistema inmune se ve involucrado (biológicos; vacunas, tanto terapéuticas como frente a agentes infecciosos; etc.). Al final, esta reunión no se produjo con la ministra, sino con la directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Belén Crespo, el día 9 de mayo. En dicha reunión la SEI ofreció la colaboración de sus miembros como expertos dentro de los equipos multidisciplinares que aplicarán estas terapias. Señalamos la importancia de realizar normativas para regular los mínimos exigidos para que un centro pueda realizar terapia CART desde todos los puntos de vista: producción, administración y monitorización postratamiento. Se nos informó de que, actualmente, dentro del Comité Interterritorial de Salud se está organizando un Comité de Medicina Personalizada y de Precisión; y se nos solicitó un documento en el que resaltemos todos los aspectos que desde nuestra Sociedad creamos indispensables para dicho proyecto. Otra de las actuaciones que la JD ha realizado en este tema es una carta a la AEMPS apoyando la petición por parte de un grupo de inmunólogos clínicos, entre los que me incluyo, de una solución transitoria al cese de comercialización de vacunas bacterianas individualizadas desde el pasado 21 de diciembre de 2017. Lamentablemente, por el momento no se ha habilitado esta solución transitoria, por lo que no disponemos de alternativa terapéutica hasta que las empresas completen el nuevo proceso de registro.

Para terminar, quiero aprovechar para despedir, con el reconocimiento que se merecen, a los miembros salientes de nuestra Junta Directiva: Rocío Álvarez López, como vicepresidenta; Belén de Andrés Muguruza, como secretaria; y, como vocales, Ricardo Pujol Borrell, Carmen Rodríguez Hernández y David Sancho Madrid. Os agradezco el trabajo realizado durante estos años y esperamos que sigáis colaborando con nosotros, pues os seguimos necesitando mucho. Unos se van y otros llegan, a los que recibimos con los brazos abiertos porque los aires nuevos enriquecen siempre un grupo de trabajo: Eva Martínez Cáceres, como vicepresidenta; y, como vocales, Paca González Escribano, Carmen Álvarez Domínguez y Jorge Carrillo Molina.

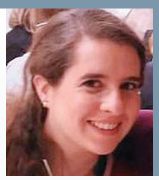
Dadas las fechas, os deseo un buen verano a todos y un abrazo muy fuerte para toda la comunidad SEI.

Carmen Cámara

Palacio de La Magdalena, sede central de la UIMP (*Fotografía*: Year of the dragon, 2005; CC BY-SA 3.0).

16th European Meeting on Complement in Human Disease

Del 8 al 12 de septiembre de 2017
Copenhague, Dinamarca



Clara Franco

Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Every two years, researchers from all around the world meet at the European Meeting on Complement in Human Disease with the purpose of sharing the new discoveries related to the Complement System, and the diseases this system is involved in. Last year, 350 people including top researchers, doctoral students as well as leaders of diagnostic laboratories and physicians met during four days in Copenhaguen, Denmark, and the chairman was Professor Peter Garred from Rigshospitalet and University of Copenhagen on behalf of the European Complement Network (ECN). The meeting was preceded by a *Satellite Meeting* on C3 Glomerulopathies and a *Teaching Day* where the most outstanding complementologists (Seppo Meri, Santiago Rodríguez de Córdoba or Tom Eirik Mollnes, for instance) shared their knowledge and experience with the audience not only through master classes but also through "meet the expert" small-grouped discussions.

During the first days of the meeting, different topics on overall ideas on the Complement system were addressed, including functionality, structure, cross-talks or the general involvement of the complement system in inflammation. Sara Irmscher, from Jena (Germany) showed that Kallikrein represents an independent complement activator, since it can cleave Factor B in a similar way as Factor D and it can also cleave C3 in the same cleavage site as the C3 convertase does. Marina Noris, from Ranica (Italy), talked to us about the interaction between von Willebrand factor (vWF) and complement. She showed us how C3 and C5b9 induce endothelial cell activation both in acute and remission phases of congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP) and how this activation diminishes when inhibitors of the alternative pathway are added. The reason is that VWF ADAMTS13-cleavage domain shares some structural homology with a region of Factor B. In cTTP, terminal pathway activation of the complement system induced by VWF alters the thromboresistant endothelial phenotype and enhances the formation of clots.

The amount of information to be shared was so big, that even during lunch and coffee breaks parallel meetings and talks had to take place. It was during one of these lunch seminars that Camille Bedrosian, from Alexion Pharmaceuticals Inc. (United States), presented us the data from the clinical assay that made feasible the recent FDA approval of Eculizumab for the treatment of Myasthenia Gravis.

The second half of the meeting was focused on diseases were the complement system is involved, like cardiovascular, neurological, infectious or kidney diseases, to state some of them. A very interesting study was the one from Anna M. Blom's group (Malmö, Sweden), regarding the increased amount of some genetic alterations in C3 molecule in patients with idiopathic recurrent miscarriages. Also genetic associations suggest that modifications in complement C3 receptors can influence the susceptibility to preeclampsia.

For those who couldn't attend the meeting please know that all the abstracts presented on this meeting as well as noteworthy review articles on the Complement System can be found on the special issue EMCHD 2017 from Molecular Immunology Volume 89 September 2017.

2017 Meeting of the European Society for Immunodeficiencies

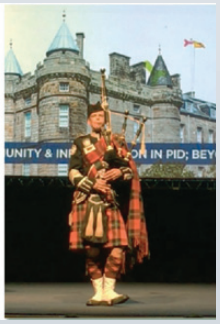
Del 11 al 14 de septiembre de 2017
Edimburgo, Escocia, Reino Unido

Vanesa Cunill
Servicio de Inmunología
Hospital Universitari Son Espases.
Palma de Mallorca,
Islas Baleares

Anna Mensa-Vilaró
Servicio de Inmunología-CDB
Hospital Clínic-IDIBAPS
Barcelona

From last year, the Congress of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) is running annually. The ESID Meeting 2017 took place in Edinburgh (UK) from Monday 11th to Thursday 14th September 2017 and was titled "Autoimmunity and Inflammation in Primary Immunodeficiency; Beyond the Paradox". The scientific programme joined leading international experts to present and discuss significant and exciting advances in clinical diagnostics, genetics and therapies for autoimmune/inflammatory diseases in patients with primary immunodeficiencies (PIDs). It included educational workshops, keynote lectures, industry-sponsored symposiums, interactive sessions, several parallel sessions, "meet the expert" sessions and E-Poster Discussions.

Day-1 of ESID Congress started on Monday 11th with several educational sessions from 9:30 in the morning to 15:00 in the afternoon. It was a broad overview of current insights and management of PIDs including "Malignancy in PID" taught by Andrew Gennery, "Lymphoproliferation in Common Variable Immunodeficiency (CVID)" by Prof. Klaus Warnatz, "The new face of Immune Dysregulation" by Prof. Bodo Grimbacher, an "Overview of Autoinflammatory Diseases" by Raphaela Goldbach-Mansky, "Neutrophil Disorders" by Kaan Boztug, "The new face of Evans' syndrome" by Eleonora Gambineri, "ESID Junior" by Peter Olbrich and finally an "Overview on treatment focused on Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)" by Despina Moshous. Immediately after the educational sessions a bagpiper playing Scottish folk music opened the 2017 ESID Congress and welcome Alain Fisher who gave the first keynote lecture. He presented a general overview of "Autoimmunity in PIDs" including mechanisms and genes implicated in the physiopathology of PIDs with autoimmunity.



Bagpiper playing Scottish traditional music in the opening ceremony of ESID Meeting (Edinburgh, UK, September 2017)
(*Photographed* by Anna Mensa-Vilaró).

Next day, two renowned researchers, Jakub Abramson and Prof. Georg Holländer leaded the first plenary session of Day-2 of the Congress focusing on "Thymus and Autoimmunity". The main topics were focused on molecular and cellular control of thymus development and function including new post-translational modification mechanisms occurring in the thymus and function and biology of autoimmune regulator (Aire) and medullary thymic epithelial cells (mTECs), respectively.

After those lectures, the European Reference Network for Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Meeting was held. The RITA Network consists of 24 centres across Europe from 10 different countries. It aims harmonizing diagnostic and therapeutic guidelines for all affected patients, independent of national and ethnic origins, resulting in access to diagnostics tests and therapies such as biologic therapies, immunoglobulin replacement, HSCT and gene therapy.

Afterwards, there were a block of two parallel sessions, each consisting of three consecutive talks. One session was "Disorders of regulatory genes" and included three talks: "Tregopathies" by Troy Torgeson, "CTLA-4" by David Sansom and "LRBA" by Bodo Grimbacher and Laura Gámez. "Jak Stat & PI3K inhibitors" and "Use of biologics" were the chosen topics for the other parallel session. Finally, Desa Lilic and Yanik Crow leaded the session "Debate Controversy: Is GOF-STAT1 CMC an interferonopathy?"

Another three parallel sessions review new

Edinburgh Panorama (*Photographed by* Strevo, 2011; CC BY 2.0)

insights into genetics, clinical practice and therapeutic approaches of "ADA2 deficiency" and "STAT3 gain-of-function disease" and discuss "Management of PID in less advantaged countries" and "The 5 most difficult problems in PID HSCT".

Finally, the closing plenary session of Day-2 was conferred by two preeminent international experts dedicated to Autoinflammatory Diseases: Raphaela Goldbach-Mansky and Ivona Aksentijevich, from National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) at National Institute of Health (NIH, USA). Goldbach-Mansky focused on "Type-I interferon mediated autoinflammatory diseases" also known as "interferonopathies" including chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome and STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI). On the other hand, Aksentijevich focused on "Diseases of Disregulated Ubiquitination" in which systemic inflammation is primarily, but not exclusively, due to enhanced NF-κB activity and includes linear ubiquitin assembly complex (LUBAC) deficiency, A20 haploinsufficiency and more recently, otulipenia.

"The gut & autoinflammation" was the plenary session that opened the Day-3 of ESID Congress. The microbiota plays a fundamental role on the induction, training and function of the host immune system; this topic was explained by Yasmine Belkaid. Then, Holm Uhlig presented "Monogenic Inflammatory Bowel Disease".

Edinburgh International Conference Centre (EICC) (*Photographed in 2013*; CC BY 2.0)

After oral abstracts presentation 2, parallel session reviewed the topics "Autoinflammation & immunity" and "The lung & autoinflammation". Later, Prof. Klaus Warnatz presented the hallmarks and the latest advances of the CVID.

In the afternoon the plenary session: "Immune dysregulation beyond classic autoimmunity and autoinflammation" was leaded by Joshua Milner and Jordan Orange. A novel autosomal dominant immune dysregulatory disease (Copa Syndrome) was presented by Orange and the "Disease Allergy and PID" was explained by Milner.

IX GeSIDA National Congress 2017

Del 28 de noviembre al 1 de diciembre de 2017
Vigo (Pontevedra)

Joana Vitallé

Immunopathology Group, Biocruces Health Research Institute
Baracaldo (Vizcaya)

Organized by GeSIDA, a Study Group belonging to the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the IX GeSIDA National Congress 2017 was held in Vigo, Galicia, from November 28th to December 1st. The congress is dedicated to current challenges and findings regarding to human immunodeficiency virus (HIV) infection, both from a clinical-epidemiology point of view and basic research. The program from this edition has been focused on two main issues: on one hand, the important challenges in the prevention and early diagnosis of HIV infection; and on the other hand, the search for new treatment strategies with the objective of achieving a functional cure.

Clinical-epidemiological lectures focused on several aspects: from the delay in the response from the public health officials to HIV infection in Europe, the incorrect use of tools for the early diagnosis, the immediate treatment after diagnosis and the pre-exposure prophylaxis (PrEP). As a matter of fact, the delay in the implementation of PrEP in Spain was specifically discussed. Moreover, during the clinical sessions, the speakers talked about the importance of comorbidities in HIV infected people. In fact, although the introduction of combined antiretroviral treatment (cART) has significantly increased the half-life of these patients, the incidence of associated diseases, such as lung cancer and anal carcinoma, is significantly higher compared with aged matched non HIV-infected people.

GeSIDA Congress this year has also offered basic research sessions addressing issues related to new treatment strategies based on gene therapy, bone marrow or umbilical cord transplantation, programmed cell death protein (PD)-1 targeted antibodies and neutralizing antibodies. In this line, Ronald Desrosiers and Alexandra Trkola spoke about their research in the characterization of very potent neutralizing antibodies, with the objective to utilize them for the prevention of the HIV infection, but also to study if some viral proteins could be used as vaccines that may induce those antibodies. Furthermore, Christian Brander, from IrsiCaixa AIDS Research Institute, explained his experience in the search of therapeutic vaccines against HIV. Several clinical trials have being carried out in order to achieve a functional cure using therapeutic vaccination. Among others, a small study in Barcelona named BCN-01 or BCN-02 showed promising results, since 5 of 14 vaccinated HIV infected patients were able to control viral replication after cART interruption. However, the main challenge remains, which is the failure in the development of effective vectors targeting the viral reservoir. Various strategies have been utilized to try to remove HIV reservoir, as the reactivation of the latent virus with different drugs, to improve the detection of the virus by the immune system and in consequence, achieve a better immune response. Researchers such as James I. Mullins, are currently carrying out studies based on molecular and computational biology to identify in detail the characteristics of the viral reservoir, for instance, detecting where the HIV is specifically inserted in the genome of host cells. Their findings pointed out that the insertion is not random, but is related to very active sites or genes involved in cellular division.

Therefore, in spite of the promising results obtained in the last years, we are still far from the eradication of the HIV or even from obtaining a functional cure, highlighting the importance of further basic research and also the prevention and the early treatment of HIV infected patients.

Cartas de los lectores

In memoriam:

Teresa Gallart i Gallart (1942 - 2018)

Por Manel Juan
Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB)
Hospital Clínic de Barcelona

El devenir de la Inmunología en nuestro país ha estado marcado por la Dra. **M. Teresa Gallart i Gallart**, que falleció el pasado 6 de abril a la edad de 75 años. Especialista en Inmunología y Análisis Clínicos, Teresa ha sido un referente para varias generaciones de Inmunólogos en Cataluña y muy querida en toda España.

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona, se especializó en el laboratorio del Hospital Clínico, donde desde su llegada desarrolló sus principales actividades en el campo de la Inmunología.

Profesionalmente se incorporó al Hospital de Sant Pau donde fue médico adjunto en el Servicio de Bioquímica del Laboratorio Central, adscrita a la sección de técnicas separativas de proteínas y enzimología clínica. Durante su estancia en dicho hospital ya fue profesor ayudante en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. En noviembre de 1971, se desplazó al Servicio de Bioquímica del Departamento de Análisis Clínicos del Hospital Vall d'Hebron, adscrita a la sección de técnicas separativas de proteínas (Inmunoquímica) y, más tarde, al área de Inmunología donde llega a ser jefe clínico, en lo que fue el inicio del área de Inmunología de este hospital.

En mayo del 1981, Teresa llegó al Hospital Clínico como jefa de sección en el servicio de Inmunología, desarrollando su actividad hasta 2012. El emotivo homenaje que se celebró en el hospital el 15 de marzo de 2013 como reconocimiento en su jubilación es ampliamente recordado por los que participaron.

Con más de 140 artículos indexados y casi 5000 citas, su pasión por la Inmunología la llevó a cofundar la Sociedad Española de Inmunología (vocal en la primera Junta directiva SEI, 1975-1981), la Societat Catalana d'Immunologia (tesorera fundadora, 1981-1984 y presidenta de la SCI, desde 1988 a 1992) y ser la máxima impulsora en sus orígenes de esta revista *Inmunología* de la que fue editora a lo largo de una década. También fue la coordinadora durante dos décadas de la sección de Inmunología en el libro de *Medicina interna* Farreras-Rozman. Miembro correspondiente desde 1990, de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, en el 2011 recibió el premio a la Excelencia Profesional que otorga anualmente el Colegio de Médicos de Barcelona (COMB), como "Pionera de la Medicina Translacional".

A nivel personal, Teresa tenía diversas facetas que la hacían única: Aficionada a la tauromaquia, al arte y a la literatura, entre un sinfín de temas, estuvo en París durante los hechos de mayo del 1968. Exigente en el trabajo y crítica con casi todo, su ternura con los niños hacía que siempre se volcase en ellos cuando tenía alguno cerca. Aunque sufrió fuertes impactos personales, mantuvo su fuerza vital hasta el último momento. Pero si quizás algo recordamos de ella los que la conocimos a nivel personal es que fue un torbellino de conocimiento en muchos ámbitos. Y, sobre todo en inmunología, pues era una fuente inacabable de citas y conocimiento en el campo.

Siempre a la última e innovadora, pasó de la caracterización de las inmunoglobulinas y los linfocitos a abordar las primeras opciones de inmunoterapia en nuestro país. Su participación en el desarrollo de una vacuna terapéutica para la infección por VIH fue también fundamental, dedicándose en sus últimos años profesionales al campo del sida.

Jubilada del Hospital Clínico en el 2012 como se ha comentado, su interés por aprender no decayó nunca durante sus últimos años en casa, donde siguió interesada por todo lo nuevo que fuera apareciendo y, a pesar de la reclusión que su insuficiencia respiratoria le ocasionó, supo mantener la conexión con los cambios que se iban produciendo. Su pasión por la tecnología la llevó a seguir creando incluso elementos artísticos a través del ordenador.

Teresa, todos te recordaremos siempre como referente que fuiste de nuestra inmunología. Descansa en paz.

Alessandro Moretta (1953-2018)

Por Miguel López-Botet
Presidente de la SEI (2004-2008)

El reciente fallecimiento de **Alessandro Moretta** tras una penosa enfermedad ha supuesto una pérdida irreparable especialmente para su familia y amigos, así como para la comunidad científica. Agradezco a la SEI que me haya ofrecido el honor de glosar su importante trayectoria, recordando con pesar y nostalgia nuestra buena amistad.

En el marco del crecimiento exponencial de la ciencia, el reconocimiento que merecen las aportaciones individuales relevantes tiende a difuminarse con facilidad. Valgan estas líneas para poner de relieve la figura de Alessandro como destacado exponente de una generación de investigadores que ha contribuido de modo especialmente relevante a lo largo de su vida a desentrañar el complejo funcionamiento del sistema inmunitario.

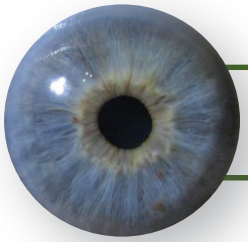
Tras graduarse en Medicina por la Universidad de Génova (1978), emprendió su carrera investigadora en el Ludwig Institute for Cancer Research de Lausanne, donde tuve el privilegio de conocerle. Durante los años 80 estableció en su laboratorio las condiciones experimentales para el clonaje de linfocitos T y células NK humanas, identificando la alorreactividad específica de estas y caracterizando algunos de sus receptores mediante la generación de anticuerpos monoclonales.

Tras su regresó a Italia prosiguió su labor investigadora como catedrático de Histología en la Universidad de Génova, culminando con descubrimientos claves sobre la biología de las células NK. A su laboratorio, con la colaboración del dirigido por su hermano Lorenzo, debemos la caracterización molecular y funcional de los *Killer Immunoglobulin-like receptors* (KIR) y, posteriormente, de los *Natural Cytotoxicity Receptors* (NKp46, NKp30 y NKp44). Estos avances seminales, hoy materia de referencia en los libros de texto, impulsaron el interés y el desarrollo del conocimiento sobre la fisiología de las células NK.

Sus aportaciones posteriores contribuyeron a definir los mecanismos de reconocimiento y respuesta de las células NK frente a células tumorales o infectadas por patógenos, así como su función reguladora resultante de interacción con las células dendríticas. En el ámbito de la práctica clínica, esos conocimientos han establecido las bases para predecir y controlar el potencial antileucémico de las células NK en el contexto del trasplante hematopoyético, que se aplica actualmente con éxito.

Considero innecesario extenderme más sobre la solidez de la trayectoria investigadora de Alessandro, ya que se ha detallado ampliamente en el obituario publicado recientemente (*Nature Immunology* **19**: 315), cuya lectura recomiendo. Sin embargo, no puedo terminar sin recordar su inteligencia, serenidad, afabilidad y capacidad de disfrutar con sencillez de la vida, entre otras cualidades personales que he podido apreciar a lo largo de nuestra larga amistad y colaboración científica. En nombre de la SEI, transmito nuestro más sentido pésame a toda su familia.

Alessandro Moretta en el cabo de Formentor, con motivo de su participación en el XXXIV Congreso de la SEI, Palma de Mallorca, 2008 (*Foto* suministrada por el autor).



Visión del autor

Coordinadores de sección: Pedro Roda, y David Sancho

Ann. Rheum. Dis **77:** : 752-759
1 mayo 2018

Methotrexate limits inflammation through an A20-dependent cross-tolerance mechanism

Cristina Municio, Ángeles Domínguez-Soto, Sara Fuentelsaz-Romero, Amalia Lamana, Nuria Montes, Víctor D. Cuevas, Raquel García Campos, José L. Pablos, Isidoro González-Álvaro & Amaya Puig-Kröger.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica que afecta fundamentalmente a las articulaciones. En pacientes con AR, los macrófagos presentes en las articulaciones presentan un perfil proinflamatorio y son los principales productores de las citoquinas proinflamatorias responsables de la patogénesis de la AR.

El metotrexato (MTX) es el medicamento de referencia para el tratamiento de la AR. A pesar de su empleo terapéutico desde hace más de 25 años, los mecanismos a través de los cuales ejerce su acción antiinflamatoria no se conocen completamente. En el trabajo publicado en *Annals of the Rheumatic Diseases,* describimos el mecanismo molecular de la actividad antiinflamatoria del MTX administrado a bajas dosis. Concretamente, hemos demostrado que el MTX condiciona a los macrófagos hacia un estado tolerante, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias inducidas por patógenos, factor de necrosis tumoral (TNF) e incluso el líquido sinovial de pacientes con AR.

Mediante una combinación de aproximaciones de transcriptómica, bioquímicas y funcionales, el estudio ha revelado que el MTX incrementa la expresión del gen *TNFAIP3*, que codifica la proteína A20, un regulador negativo de la señalización de NF-κB, y que se ha descrito como gen de susceptibilidad a la AR. De hecho, y empleando estrategias de silenciamiento mediante siRNA, hemos determinado que la eliminación de A20 disminuye el efecto inductor de tolerancia del MTX. La trascendencia fisiopatológica de estos resultados viene apoyada por los análisis realizados sobre muestras de pacientes de AR, en los que hemos comprobado que la expresión de *TNFAIP3* en

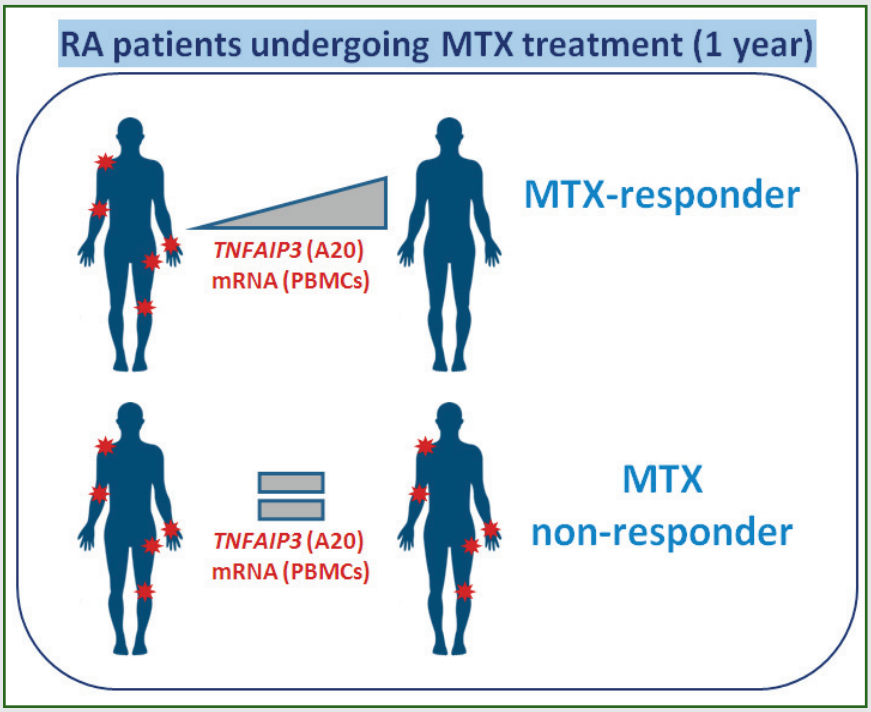


Imagen elaborada por Amaya Puig

células de sangre periférica es significativamente superior en aquellos pacientes de AR que responden al tratamiento con el MTX.

La determinación de la capacidad del MTX de limitar la respuesta proinflamatoria de macrófagos a través del incremento de los niveles de la proteína A20 es de gran relevancia puesto que posiciona a esta proteína como un biomarcador de respuesta a metotrexato con utilidad clínica.

Por Cristina Municio. Laboratorio de Enfermedades Inflamatorias y Autoinmunes. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre. Madrid.

First-in-class inhibitor of the T cell receptor for the treatment of autoimmune diseases

Aldo Borroto, Diana Reyes-Garau, M. Ángeles Jiménez, Esther Carrasco, Beatriz Moreno, Sara Martínez-Pasamar, José R. Cortés, Almudena Perona, David Abia, Soledad Blanco, Manuel Fuentes, Irene Arellano, Juan Lobo, Haleh Heidarieh, Javier Rueda, Pilar Esteve, Danay Cibrián, Ana Martínez-Riaño, Pilar Mendoza, Cristina Prieto, Enrique Calleja, Clara L. Oeste, Alberto Orfao, Manuel Fresno, Francisco Sánchez-Madrid, Antonio Alcamí, Paola Bovolenta, Pilar Martín, Pablo Villoslada, Antonio Morreale, Ángel Messeguer & Balbino Alarcón.

Sci. Trans.l Med **8:** 370ra184
21 diciembre 2016

En el estudio de Borroto y colaboradores hemos caracterizado un inhibidor de la activación de los linfocitos T mediante la inhibición de la interacción del receptor para antígeno de los linfocitos T (TCR) y la proteína intracelular Nck. Los linfocitos T, a través del reconocimiento de antígenos extraños (procedentes de virus, bacterias, hongos, etc.) desempeñan un papel fundamental en la defensa contra las infecciones y son parte esencial de lo que se denomina respuesta inmunológica adaptativa. Sin embargo, los linfocitos T también juegan un papel determinante en las enfermedades autoinmunes de todo tipo, ya que en ciertas condiciones pueden desencadenar una respuesta del sistema inmune contra antígenos propios (proteínas expresadas por células de ciertos órganos; por ejemplo, células beta del páncreas, células tiroideas, células del epitelio intestinal o en terminaciones nerviosas). El inhibidor de la interacción TCR-Nck, el AX-024•HCl, tiene selectividad sobre los linfocitos T autorreactivos (que participan en las enfermedades autoinmunes) a la vez que no afecta la respuesta de los linfocitos T contra antígenos procedentes de patógenos. Esto hace a este inhibidor de la interacción TCR-Nck muy interesante porque puede frenar el desarrollo de enfermedades autoinmunes a la vez que no impide la respuesta contra infecciones. Otro aspecto interesante del inhibidor es que ejerce un efecto a largo plazo en modelos animales de enfermedades autoinmunes incluso cuando el compuesto deja de administrarse. Esta propiedad abre la posibilidad de administración de esta molécula inhibidora por periodos cortos en lugar de necesitar ser administrada de forma continua de por vida.

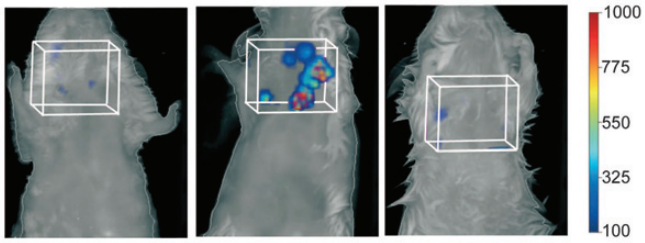


Figura 1. Efecto del tratamiento con AX-024•HCl en un modelo de asma alérgico inducido por ovoalbúmina. La infiltración de las vías respiratorias bajas por células inflamatorias se examinó en animales vivos mediante tomografía molecular de fluorescencia (FMT) (Cortesía de Pilar Martín, CNIC).

Este trabajo ha sido desarrollado en colaboración por 32 autores de distintos centros de investigación de España (principalmente del CSIC pero también del CNIC, IDIBAPs y Hospital de la Princesa). La empresa Artax Biopharma ha demostrado la inocuidad de la administración del inhibidor a voluntarios sanos y está ahora estudiando la posibilidad de llevarlo a fase clínica en distintas enfermedades.

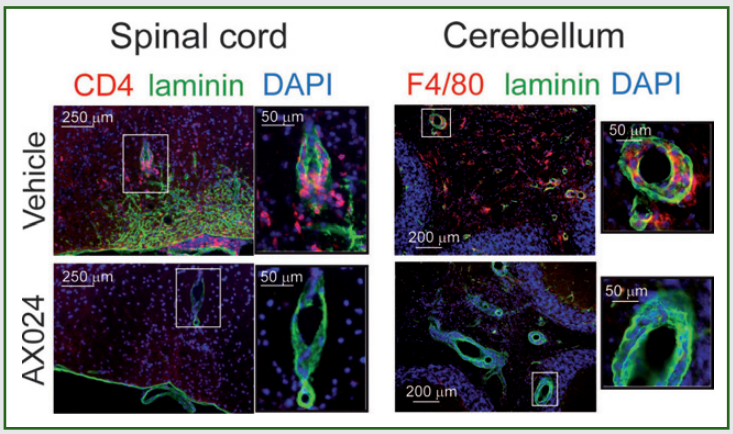


Figura 2. Efecto del tratamiento con AX-024•HCl en un modelo de encefalitis autoinmune experimental. La infiltración de los vasos y el parénquima del cerebelo y de la médula espinal por linfocitos T CD4$^+$ y por macrófagos F4/80$^+$ se muestra en rojo (Cortesía de Javier Rueda y Paola Bovolenta, CBMSO).

Por Aldo Borroto, Diana Reyes-Garau y Balbino Alarcón. Biología Celular e Inmunología. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM). Cantoblanco, Madrid.

J. Clin. Invest **pii:** 92981
22 mayo 2018 en línea

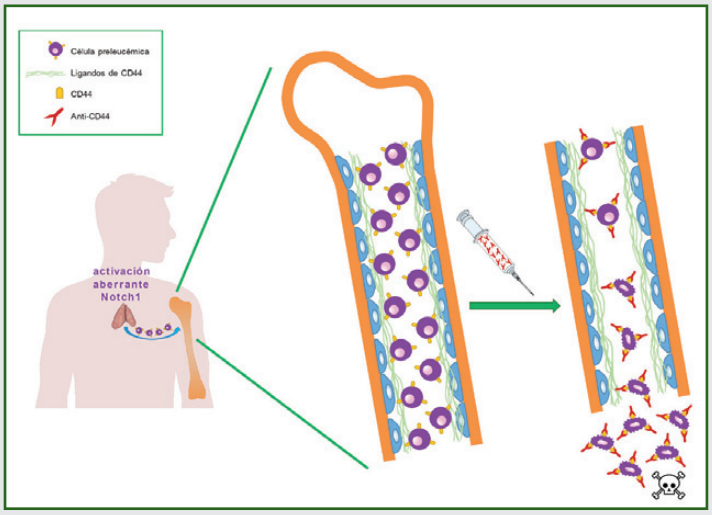
The NOTCH1/CD44 axis drives pathogenesis in a T cell acute lymphoblastic leukemia model

Marina García-Peydró, Patricia Fuentes, Marta Mosquera, María J. García-León, Juan Alcain, Antonio Rodríguez, Purificación García de Miguel, Pablo Menéndez, Kees Weijer, Hergen Spits, David T. Scadden, Carlos Cuesta-Mateos, Cecilia Muñoz-Calleja, Francisco Sánchez-Madrid & María L. Toribio.

La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) es un tumor agresivo que representa el 10-15 % de las LLA pediátricas y el 25 % de las adultas. Aunque los protocolos de quimioterapia intensiva han mejorado notablemente el pronóstico de los pacientes en los últimos años, la alta tasa de recaídas constituye todavía un grave problema. Por tanto, es urgente desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la eliminación de las células iniciadoras de la leucemia (LIC), responsables de las recaídas, con el fin de mejorar la esperanza de vida de los pacientes. Ello requiere necesariamente la identificación de las alteraciones moleculares promotoras de la transformación celular en estadios tempranos de la patogénesis de la enfermedad, lo que ha resultado difícil hasta el momento al ser inviable el análisis retrospectivo en pacientes. Por tanto, es crítico disponer de modelos experimentales que permitan analizar el proceso de generación de la leucemia humana.

En este estudio describimos el primer modelo de generación *de novo* de una leucemia LLA-T humana en ratones inmunodeficientes reconstituidos con progenitores hematopoyéticos humanos en los que se expresó una forma oncogénica del receptor *NOTCH1* que induce la activación constitutiva de esta vía, como ocurre en más del 60 % de las LLA-T humanas. Este modelo reproduce *in vivo* la generación y progresión de la LLA-T en pacientes y demuestra que la molécula de adhesión CD44 es una diana transcripcional de NOTCH1, que se induce en las células preleucémicas que injertan la médula ósea (MO), y a partir de las cuales se desarrolla una LLA-T clonal que infiltra los órganos linfoides y el cerebro.

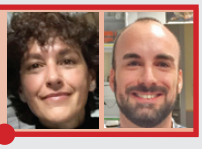
Mediante el empleo de estrategias inmunoterapéuticas consistentes en la administración de mAb bloqueantes anti-CD44 a ratones inmunodeficientes trasplantados con células LLA-T primarias, el estudio



pone de manifiesto la función esencial de CD44 en el establecimiento de interacciones con el nicho de la MO, que son cruciales para mantener la actividad LIC y la progresión de la enfermedad. En conjunto, el beneficio terapéutico observado en estos estudios subraya la relevancia del eje NOTCH1/CD44 en la patogénesis de la LLA-T y demuestra que la administración de anticuerpos anti-CD44 constituye una eficiente estrategia terapéutica frente a las recaídas.

Figura 1. La generación de los linfocitos T en el timo es dependiente de las señales transmitidas a través del receptor Notch1. La activación aberrante de NOTCH1, que ocurre en más del 60 % de las LLA-T humanas, induce la expresión de la molécula de adhesión CD44 en células preleucémicas, favoreciendo su injerto y expansión en la médula ósea (MO) y la generación de LLA-T. La administración de anticuerpos monoclonales anti-CD44 bloquea la interacción de CD44 con su/s ligando/s en la MO, lo que impide el injerto de las células preleucémicas e inhibe la progresión de la LLA-T (*Figura* elaborada por Juan Alcain).

Por Marina García-Peydró y Juan Alcain. Biología celular e Inmunología.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM). Madrid.



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

Minirrevisión

Inmunoterapia antitumoral.
La nueva era de los anticuerpos monoclonales

Begoña Vázquez

F.E.A. de Inmunología
Servicio de Inmunología y Genética
Hospital Infanta Cristina
Badajoz

Desde que William Coley inyectaba bacterias a sus pacientes con sarcoma en el siglo XIX hasta finales del siglo XX, la inmunoterapia del cáncer ha sido una herramienta terapéutica poco empleada y bastante controvertida en la oncología clínica. Los escasos resultados favorables, aunque incluían respuestas duraderas y en ocasiones completas, se daban en un pequeño porcentaje de pacientes difíciles de identificar. Los procedimientos para obtener los productos terapéuticos eran muchas veces largos cultivos, individualizados y difícilmente normalizables, y a los pacientes se les administraba como tratamiento paliativo o de último recurso.

Esta tendencia ha cambiado desde la aparición de los primeros anticuerpos monoclonales (MAb) terapéuticos antitumorales, pero la auténtica revolución ha ocurrido en la última década, desde la aparición de los anticuerpos dirigidos al bloqueo de los denominados *checkpoints* inmunes, es decir, dirigidos a inhibir puntos de control que evitan respuestas inmunes inadecuadas o exacerbadas.

Los foros científicos más relevantes han recogido estos avances a lo largo de los últimos años. Los editores de la revista *Science* consideraron la inmunoterapia del cáncer el mayor avance científico del año 2013, como previamente lo fue el descubrimiento del bosón de Higgs en el 2012. En los congresos de oncología, donde la inmunoterapia tenía una presencia bastante restringida a la investigación básica, cada vez se habla más de inmunología. Por citar un ejemplo, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) todos los años nombra un área de investigación en la que se han producido los mayores avances como el *Avance del año;* en 2016 y 2017, el *Avance del año* fue la inmunoterapia.

Evolución desde los primeros anticuerpos monoclonales hasta los anticuerpos anti-*checkpoint*

El primer anticuerpo monoclonal terapéutico aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) fue el rituximab (Rituxan®, Genentech), en 1997, para el tratamiento de ciertos linfomas B. Desde entonces hasta la actualidad se han aprobado más de veinte MAb diferentes, se han conjugado con toxinas, fármacos e isótopos y se han ampliado las indicaciones originales de muchos de ellos. Algunos, como el trastuzumab (Herceptin®, Genentech), han cambiado el significado pronóstico de los marcadores biológicos. Previamente a su aprobación por la FDA en 1998 para el tratamiento del carcinoma de mama metastásico, las pacientes cuyos tumores eran Her2 positivos presentaban menor supervivencia que aquellas con tumores Her2 negativos. Estudios recientes demuestran que esto se ha invertido al disponer estas pacientes de una terapia dirigida, y en la actualidad las pacientes con tumores Her2 positivos presentan incluso mejor supervivencia que las pacientes con tumores Her2 negativos.

La nueva era en la inmunoterapia oncológica empezó con los anticuerpos dirigidos al bloqueo de los *checkpoints* inmunes. Los anticuerpos anti-CTLA-4 [Figura 1a] fueron la primera estrategia terapéutica antitumoral dirigida al bloqueo de estos *checkpoints*. En el estudio clave[4], el ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) demostró un aumento de la mediana de supervivencia de 6,4 meses a 10 meses en pacientes con melanoma metastásico previamente tratado, comparado con pacientes que recibían una vacuna peptídica compuesta por gp100. En un estudio fase III posterior, pacientes con melanoma metastásico no tratado que recibieron ipilimumab y dacarbazina mostraron una mejoría significativa en la supervivencia global en comparación con aquellos que recibieron únicamente dacarbazina (47,3 % *vs.* 36,3 % al año; 28,5% *vs.* 17,9 % a los tres años). Basándose en estos estudios, la FDA y la EMA (European Medicines Agency) aprobaron en 2011 su uso en el tratamiento del melanoma metastásico. Actualmente está autorizado su uso en melanoma avanzado (metastático o irresecable) y se está ensayando en otros tumores sólidos [Figura 2].

El tremelimumab, otro anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 fabricado por AstraZeneca, no ha demos-

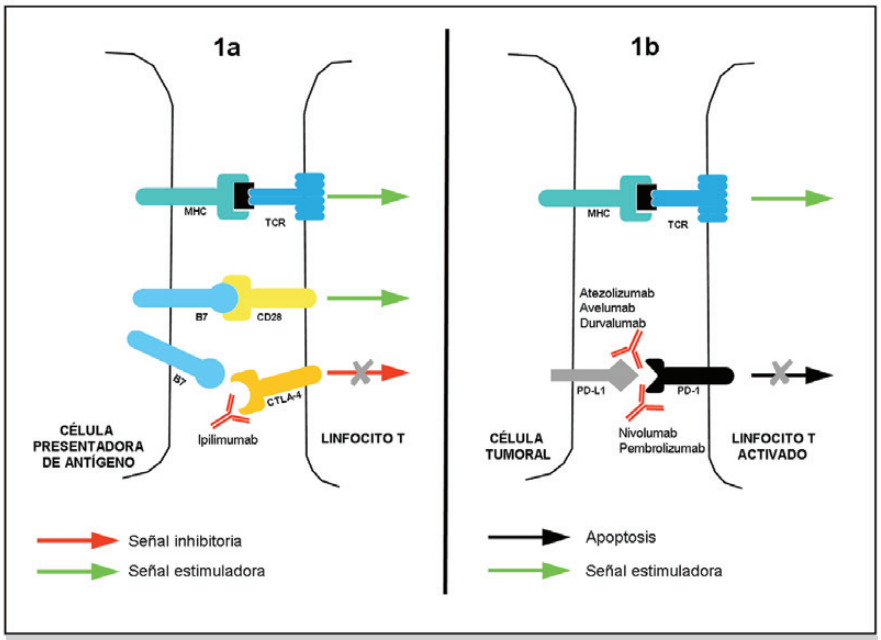


Figura 1

trado los mismos resultados, por lo que solamente ha sido designado fármaco huérfano para el tratamiento del mesotelioma. Algunos autores atribuyen esta diferencia en la respuesta obtenida a la diferencia de isotipo entre ambas moléculas, ya que el ipilimumomab es una IgG1, mientras que el tremelimumab es una IgG2.

En junio de 2012, en el congreso de ASCO se presentaron los primeros datos de un MAb dirigido a otro *checkpoint*, la vía PD-1/PD-L1 [Figura 1b], y el mismo mes se publicaba el estudio en el *New England Journal of Medicine*[6]. Esta IgG4 anti-PD1 (nivolumab, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb) mostraba una elevada tasa de respuestas objetivas y duraderas (en algunos caso de más de un año de duración) en pacientes previamente tratados de tumores avanzados (28 % de respuesta en melanoma, 27 % en carcinoma renal y 18 % en cáncer no microcítico de pulmón). Además de en tumores que tradicionalmente se habían considerado inmunogénicos, como el melanoma y el carcinoma renal, se obtenían resultados positivos en un tumor que hasta entonces se había considerado como no respondedor a la inmunoterapia, como es el cáncer de pulmón. Las respuestas sólo aparecían en pacientes cuyos tumores expresaban el ligando de PD-1 (PD-L1).

En 2013 se publicaron datos de otra IgG4 anti-PD-1, el pembrolizumab (Keytruda®), diseñado por Merck. El estudio original demostraba respuestas duraderas en melanoma, por lo que la FDA lo aprobó para esa indicación en 2014. Posteriormente se ampliaron sus indicaciones y en la actualidad en Europa son similares a las de nivolumab. En mayo de 2017, el pembrolizumab se convirtió en el primer tratamiento oncológico aprobado por la FDA para pacientes cuyos tumores

Molécula	Nombre comercial	Diana	Indicaciones aprobadas (EMA)
Ipilimumab	Yervoy®	CTLA-4	Melanoma avanzado (metastático o irresecable) en adultos y adolescentes mayores de 12 años
Nivolumab	Opdivo®	PD-1	Melanoma avanzado, cáncer no microcítico de pulmón avanzado[1], carcinoma renal avanzado[1], linfoma de Hodgkin clásico en recaída tras trasplante autólogo[1], cáncer de células escamosas de cabeza y cuello[1], carcinoma urotelial avanzado[1]
Pembrolizumab	Keytruda®	PD-1	Melanoma avanzado, cáncer no microcítico de pulmón avanzado[2], linfoma de Hodgkin clásico en recaída tras trasplante autólogo[1], carcinoma urotelial avanzado[3]
Atezolizumab	Tecentriq®	PD-L1	Carcinoma urotelial avanzado[3], cáncer no microcítico de pulmón avanzado[1]
Avelumab	Bavencio®	PD-L1	Carcinoma de células de Merkel metastásico
Durvalumab[4]	Imfinzi®	PD-L1	Carcinoma urotelial avanzado durante o tras quimioterapia con platino, cáncer no microcítico de pulmón avanzado sin progresión tras quimio-radioterapia

Figura 2. Anticuerpos monoclonales anti-*checkpoint* aprobados en la actualidad, y sus dianas terapéuticas. [1] Pacientes que han recibido quimioterapia previa; [2] En primera línea si la expresión de PD-L1 en el tumor es ≥50 %, o ≥1 % si han recibido quimioterapia previa; [3] Pacientes que han recibido quimioterapia previa basada en platino o no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino; [4] Aprobado por la FDA (Figura elaborada por la autora).

tienen un biomarcador específico (elevada inestabilidad de microsatélites) y no según el origen del tumor. Esta aprobación se basó en un estudio de 90 pacientes con cáncer colorrectal y 59 pacientes con tumores de 14 orígenes diferentes, todos con inestabilidad de microsatélites. La tasa de respuesta objetiva fue del 39,6 %, similar en todos los tipos de tumores, incluyendo 11 respuestas completas. En el 78 % de los respondedores, la respuesta duró al menos seis meses[5]. En Europa todavía no tiene esa aprobación.

Los diferentes ensayos comparando anticuerpos inhibidores de la vía de CTLA4 con inhibidores de la vía de PD-1/PD-L1 han demostrado una mayor eficacia y menor toxicidad de los segundos, incluso han encontrado respuestas con monoclonales anti-PD-1 tras progresión al tratamiento con ipilimumab. Los estudios combinando ambos fármacos (nivolumab con ipilimumab, o pembrolizumab con ipilimumab) en diferentes tumores sólidos muestran mejores resultados que el tratamiento con cualquiera de ellos en monoterapia, alcanzando supervivencias a los tres años del 63 % en el caso del melanoma metastásico[3]. Antes de los tratamientos anti-*checkpoint*, la supervivencia media de estos pacientes era únicamente de 11 meses. La combinación está actualmente aprobada para el tratamiento del melanoma metastásico y en estudio para el carcinoma renal avanzado.

En 2017, la EMA aprobó dos monoclonales dirigidos a PD-L1, atezolizumab (Tecentriq®, Genentech) y avelumab (Bavencio®, Merck y Pfizer). Ambos son IgG1 totalmente humanizadas aprobadas como monoterapia, el primero en pacientes con carcinoma urotelial y carcinoma no microcítico de pulmón, y el segundo en pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico. Los estudios que llevaron a la aprobación de ambos fármacos demostraron resultados superiores a la quimioterapia de elección. Ambos están en estudio en tumores de otros orígenes.

El durvalumab (Imfinzi®, AstraZeneca) es una IgG1 anti-PD-L1 que ha mostrado un aumento muy significativo en el tiempo libre de progresión, administrado como consolidación tras quimioterapia en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón estadío III (16,8 meses *vs.* 5,6 meses con placebo)[1]. La tasa de pacientes libres de progresión también fue superior a los 12 meses (55,9 % *vs.* 35,5 %) y a los 18 meses (44,2 % *vs.* 27 %). Este fármaco se aprobó por la FDA en 2017 para cáncer no microcítico de pulmón estadío III irresecable y cáncer de vejiga avanzado previamente tratado.

Un dato controvertido es la expresión de PD-L1 en el tumor como biomarcador de respuesta a inhibidores de la vía PD-1/PD-L1. Se ha observado una mayor tasa de respuestas en pacientes cuyos tumores son PD-L1 positivos, pero también se han encontrado remisiones en tumores PD-L1 negativos. Para el uso de prembolizumab en cáncer de pulmón, tanto la FDA como la EMA exigen positividad de PD-L1 ≥ 50 % si es primera línea, o ≥ 1 % si es segunda, al ser en estas cohortes de pacientes donde se han encontrado mejores respuestas. Con el resto de monoclonales anti-PD-1/PD-L1 no es preciso testar la expresión de PD-L1.

Otras vías inhibitorias que se están estudiando como posibles dianas inmunoterapéuticas son LAG-3 (ensayos fase I en carcinoma renal metastásico y cáncer de mama metastásico), TIM-3, TIGIT o BTLA.

Efectos adversos de los anticuerpos anti-*checkpoint*

Contrariamente a lo que cabría pensar con estos fármacos, los efectos adversos son generalmente reversibles y manejables por los clínicos. El patrón de toxicidad no está muy claro, aunque parece que se relaciona con la dosis, el tipo de fármaco en monoterapia o la combinación de fármacos administrada. Se han observado mayores toxicidades a mayores dosis, especialmente con anti-CTLA-4 en monoterapia comparando con anti-PD-1 o anti-PD-L1. La toxicidad también se incrementa en el caso de las combinaciones de fármacos. Los efectos adversos más frecuentes incluyen toxicidad cutánea (el más frecuente, entre el 34 y el 45 % de los pacientes según el monoclonal), endocrinopatías, hepatotoxicidad (25 %-30 % de pacientes con terapia combinada), toxicidad gastrointestinal (principalmente diarrea) y neumonitis. Son menos frecuentes toxicidades neurológicas, reumatológicas, renales, oculares y hematológicas. Según el fármaco, el 27 % de los pacientes en tratamiento con ipilimumab presenta toxicidad grado 3 o mayor. En el caso del nivolumab y pembrolizumab es el 13 %; y en la combinación ipilimumab con nivolumab, del 57 %.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica ha publicado recientemente una guía para el manejo de los efectos adversos asociados a estos anticuerpos[2]. En líneas generales, cuando aparece toxicidad grado 1 (síntomas menores que no requieren terapia), el tratamiento puede continuarse con una monitorización cuidadosa, salvo en caso de ciertas toxicidades neurológicas, hematológicas o cardíacas. En el caso

de toxicidad grado 2 (síntomas moderados que precisan terapia conservadora), debe suspenderse el tratamiento y administrar costicosteroides, y reconsiderar la readministración cuando los síntomas bajan a grado 1 o desaparecen. La toxicidad grado 3 (síntomas graves que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren terapia agresiva) precisa la suspensión del tratamiento y la administración de costicosteroides a dosis altas, que se irán disminuyendo durante 4-6 semanas. En este caso, los anti-*checkpoint* pueden volver a administrarse con extrema precaución. Con la toxicidad grado 4 (daño funcional irreversible que requiere una intervención terapéutica mayor), debe de cesarse el tratamiento de forma inmediata y permanente.

REFERENCIAS

[1] Antonia, S. J. *et al.* (2017) "Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer". *N. Engl. J. Med.* **377**: 1919-1929.

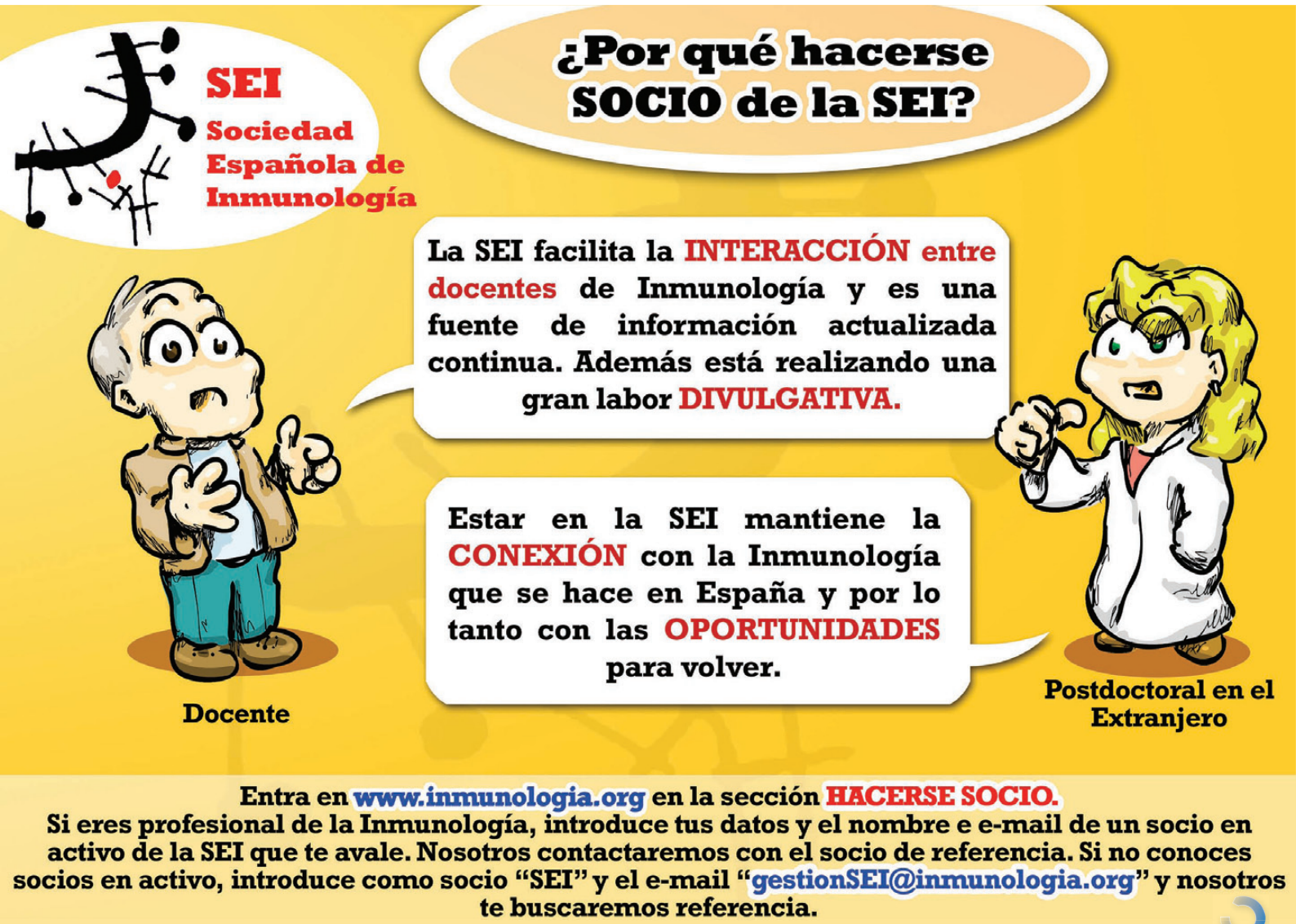
[2] Brahmer, J. R. *et al.* (2018). "Management of Immune-Related Adverse Events in PatientsTreated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline". *J. Oncol. Pract.* publicado en línea el 14 de febrero de 2018.

[3] Callahan, M. K. *et al.* (2018). "Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study". *J. Clin. Oncol.* **36**: 391-398.

[4] Hodi, F. S. *et al.* (2010). "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma". *N. Engl. J. Med.* **363**: 711–723.

[5] Le, D. T. *et al.* (2017). "Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade". *Science* **357**: 409-413.

[6] Topalian, S. L. *et al.* (2012). "Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer". *N. Engl. J. Med.* **366**: 2443-2454.

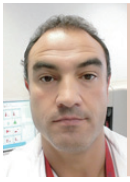


TALLERES

Garantía Externa de Calidad para Laboratorios de Inmunología Diagnóstica

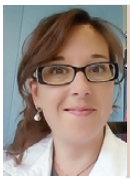
TALLER DE GECLID

Determinación de CD25 soluble en suero



Luis M. Allende

Sección de Inmunología Celular e Inmunodeficiencias
Servicio de Inmunología
Centro de Actividades Ambulatorias Planta 5 Bloque D
Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid



Carmen Martín

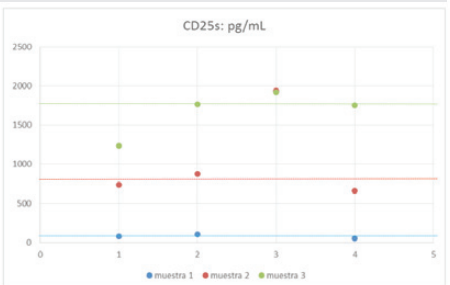
Facultativo Especialista Inmunólogo
Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Valladolid

El CD25 soluble (CD25s) es un parámetro inmunológico importante para el diagnóstico y monitorización de inmunodeficiencias primarias/secundarias y otras patologías que presentan hiperinflamación o desregulación del sistema inmune. Además, es uno de los criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH). El SHF agrupa un espectro heterogéneo de trastornos hiperinflamatorios, heredados (SHF primario) o adquiridos (SHF secundario) en el contexto de infecciones, malignidad, enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias[1, 2].

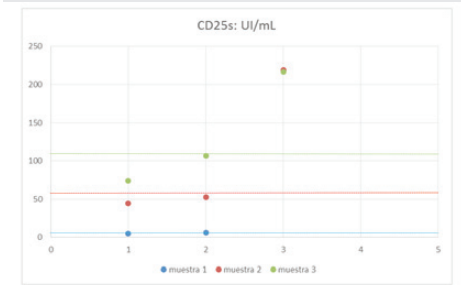
No existía en el mundo ningún centro acreditado para la cuantificación del CD25s ni intercomparaciones para dicha prueba. El Servicio de Inmunología del Hospital Universitario 12 de Octubre ha sido pionero en acreditarla (ENAC, ISO 15189:2015). Se han fijado especificaciones de calidad para el método analítico de CD25s. Esta tarea ha sido muy útil e importante, tanto por la implantación de un riguroso y robusto sistema de aseguramiento de la calidad interno, como por promover la creación de un esquema de controles externos de calidad (también pionero) dentro del programa GECLID.

Se han recibido tres muestras de suero diferentes para su análisis. Han enviado resultados de las mismas cinco laboratorios (cuatro en España y uno en Portugal). Cada centro ha utilizado su método habitual, que fue en todos los casos ELISA convencional (no quimioluminiscente). Se recogieron los resultados tanto en UI/ml como en pg/ml [*véase* figura], debido a que los diferentes ELISA disponibles en el mercado informan los resultados tanto en UI/ml como en pg/ml. En la mayoría de las ocasiones los resultados en la bibliografía se encuentran en UI/ml.

La cuantificación de CD25 soluble presenta coeficientes de variación interlaboratorios (SD/media; %) elevados cuando se expresaron las unidades en UI/mL. Analizando los resultados, la variación de la muestra 3, expresada en UI/ml, ha sido mayor de lo esperado debido a un valor muy elevado del laboratorio 3 y un valor muy disminuido del laboratorio 4. Por tanto, será importante confirmar los valores de conversión en este tipo de estudios cuantitativos para el aseguramiento de la calidad.



	n	min	max	Media	Desv. Típica
muestra 1	3	50	103	**81**	19,64
muestra 2	4	661	1940	**810**	314,9
muestra 3	4	1235	1920	**1764**	134,2



	n	min	max	Media	Desv. Típica
muestra 1	2	4,8	6,2	5,5	0,519
muestra 2	3	44,5	219,2	53	64,75
muestra 3	3	74,3	216,9	106,6	52,87

Resultados de la cuantificación de CD25s (en pg/ml, panel izquierdo; en UI/ml, panel derecho) para los tres sueros enviados (Gráficos de elaboración propia).

(Gráficos de elaboración propia).

REFEREN.

[1] Henter, J. I. *et al.* (2007). "HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis". *Pediatr. Blood Cancer.* **48**: 124-131.

[2] Astigarraga, I. *et al.* (2018). "Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces". *An. Pediatr.* (Barc).

TALLER DE GECLID

GSTT1, genotipaje y anticuerpos

CARMEN MARTÍN

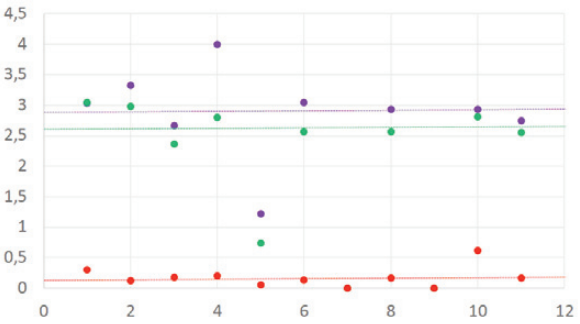
Facultativo Especialista Inmunólogo
Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Valladolid

La glutation S-transferasa (GST) participa en la detoxificación de diversas sustancias, reduciendo el estrés oxidativo, e interviene en algunas rutas de señalización celular. Esta familia de enzimas se encuentra principalmente en eritrocitos, hígado y riñón. Hay polimorfismos asociados con diferentes grupos étnicos y que se han relacionado con el diagnóstico de diversas patologías, su pronóstico y respuesta a fármacos. Entre un 10 y un 60 %[1] aproximadamente de la población (según la etnia) presenta el alelo *GSTT1* nulo, es decir, no expresa la enzima y puede desarrollar anticuerpos contra ella. Se ha demostrado el interés de la GSTT1 en la hepatitis *de novo* postrasplante[2], en la que se encuentran elevados los anticuerpos contra esta enzima. Se trata de una respuesta aloinmune de rechazo.

El taller, organizado por GECLID, consta de dos partes, el genotipaje del alelo GSTT1 y la detección de anticuerpos anti-GSTT1, que han contado con la participación de 9 y 11 laboratorios, respectivamente. Las muestras de suero y ADN no fueron pareadas, correspondieron a pacientes independientes en cada una de las dos partes del taller.

Los kits suministrados para el análisis de las muestras pueden verse en la figura 1, y los resultados

Figura 1. Kits empleados para la determinación de anticuerpos y genotipaje del alelo *GSTT1*, suministrados por Diagnostica Longwood (Uso de las imágenes autorizado por BDR).



	n	min	max	Media	Desv. Típica
suero 1	9	1,22	4	**2,955**	0,383
suero 2	9	0,74	3,042	**2,645**	0,332
suero 3	9	0,05	0,619	**0,173**	0,056

Figura 2. Resultados de anticuerpos anti-GSTT1 para los tres sueros enviados: el 100 % de los laboratorios consensúan el suero 1 como positivo y el suero 3 como negativo; en el suero 2 hubo una única discrepancia al informarlo como dudoso un laboratorio, se consensúa como positivo por el 90,91 % de los participantes (Gráfico de elaboración propia).

para los sueros y los ADN enviados se recogen en las figuras 2 y 3.

La cuantificación de anticuerpos presenta coeficientes de variación interlaboratorios (SD/media; %) que no superan el 13 % para los sueros positivos, si bien está por encima del 30 % en el suero negativo, lo que desaconsejaría la cuantificación en los casos en que no se alcance el umbral de positividad. Tanto la detección de anticuerpos anti-GSTT1 como el tipaje del polimorfismo (deleción/alelo nulo), parecen técnicas con una alta reproducibilidad, encontrándose al menos un 90 % de concordancia entre los participantes para ambos parámetros.

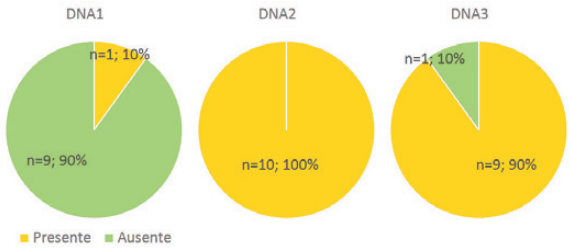


Figura 3. Resultados del tipaje de polimorfismo *GSTT1* para los tres ADN enviados (*Nota:* los ADN no tienen correlación en este caso con los sueros enviados) (Gráfico de elaboración propia).

REFEREN.

[1] White, D. L., Li, D., Nurgalieva, Z. y El-Serag, H. B. (2008). "Genetic variants of glutathione S-transferase as possible risk factors for hepatocellular carcinoma: a HuGE systematic review and meta-analysis". *Am. J. Epidemiol.* **167**: 377-389.

[2] Aguado-Domínguez, E. *et al.* (2018). "Identification of the cellular components involved in de novo immune hepatitis: a quantitative immunohistochemical análisis". *J. Transl. Med.* **16**: 62.

Calidad

ÉRASE UNA VEZ LA CALIDAD (I): de Babilonia a Chicago

Carmen Martín
Facultativo Especialista Inmunólogo
Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León
Paseo de Filipinos s/n
47007 Valladolid

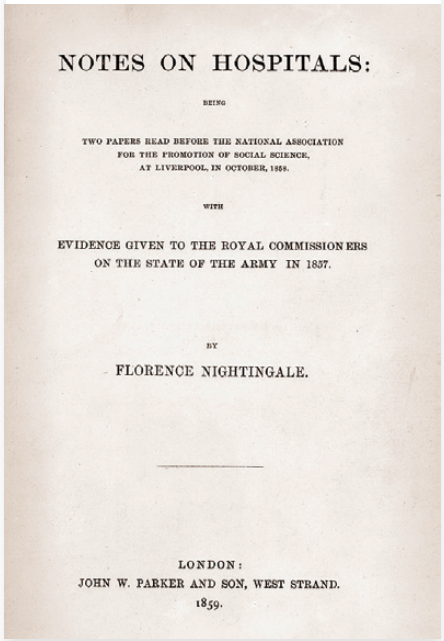
En los laboratorios estamos todos muy acostumbrados a los controles de calidad, y hasta decimos la palabra 'intercomparación' sin respirar aunque tenga más de cinco sílabas, pero aun así parece, a veces, que todo esto de la calidad se tiene por novedoso. Pues no lo es…

Ya en el código de Hammurabi se establecen algunas verificaciones: *"Si un albañil construye una casa para un hombre, y su trabajo no es fuerte y la casa se derrumba matando a su dueño, el albañil será condenado a muerte"* y multas a los médicos que infligieran daño como resultado de sus malos cuidados. Los inspectores de calidad fenicios se ocupaban de cortarle la mano a quienes repetidamente incumplían los requisitos dados.

Hipócrates aportó también su granito de arena a la calidad sanitaria, basando sus diagnósticos y tratamientos en la observación. En el juramento hipocrático aparece el germen de lo que después será la protección de datos: *"Guardaré secreto sobre lo que oiga y vea en la sociedad por razón de mi ejercicio…"*. Galeno sentó las bases de la hoy llamada farmacia galénica y de lo que serán las buenas prácticas de laboratorio.

En la Edad Media los artesanos empiezan a poner sus marcas en lo que hacían iniciando las prácticas destinadas a la trazabilidad.

Florence Nightingale (*imagen* de foto tomada entre 1860-1870, Library of Congress Prints and Photographs Division Washington, D.C., Perry Pictures) y contraportada de una de sus obras, *Notes on Hospitals*, de 1859 (Wellcome Collection, CC BY 4.0).



NOTES ON HOSPITALS:

BEING

TWO PAPERS READ BEFORE THE NATIONAL ASSOCIATION FOR THE PROMOTION OF SOCIAL SCIENCE, AT LIVERPOOL, IN OCTOBER, 1858.

WITH

EVIDENCE GIVEN TO THE ROYAL COMMISSIONERS ON THE STATE OF THE ARMY IN 1857.

BY

FLORENCE NIGHTINGALE.

LONDON:
JOHN W. PARKER AND SON, WEST STRAND.
1859.

Hay, sin embargo, en la medicina de estos siglos, un cierto retroceso hacia el pensamiento místico y hacia el origen divino de las enfermedades.

A mediados del siglo XIX, una enfermera británica, Florence Nightingale, en plena guerra de Crimea comienza a gestionar los recursos y a recoger registros de las constantes de los enfermos, reduciendo a mínimos la mortalidad. De Nightingale son dos reflexiones muy próximas a los conceptos actuales de calidad. Ella entiende que el error es una herramienta que sirve para mejorar y aprender, y escribe en 1888 que *"La observación indica cómo está el paciente; la reflexión indica qué hay que hacer; la destreza práctica indica cómo hay que hacerlo. La formación y la experiencia son necesarias para saber cómo observar y qué observar; cómo pensar y qué pensar."*

A principios del siglo XX, Abraham Flexner establece los primeros indicadores de calidad que deberían medirse en las escuelas de medicina, un conjunto de requisitos mínimos y la necesidad de acreditaciones. Poco después, el Colegio Americano de Patólogos (CAP) ratifica la necesidad de acreditaciones también en los hospitales, concretando todo esto en un manual y elaborando un programa de estandarización para hospitales.

[Continuará…]

Inmunoglobulina Humana Subcutánea al 20%

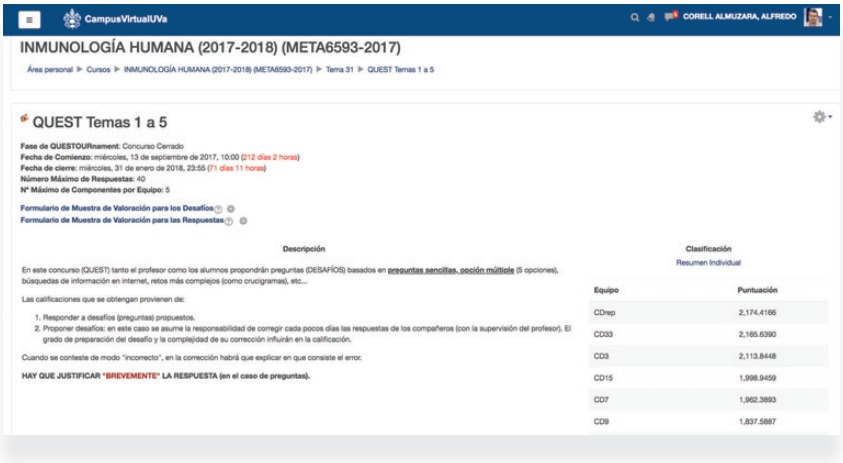
Hizentra®
Inmunoglobulina Humana Subcutánea (al 20%)

2018/04·05/P/M/HIZ/19

Ya hay evidencias científicas sobre la mejora del rendimiento académico en el aprendizaje universitario de Inmunología con metodología de *gamificación*

Alfredo Corell. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid
Luisa M. Regueras. Escuela de Ingenieros de Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid
Elena Verdú. Escuela de Ingeniería y Tecnología, Universidad Internacional de la Rioja
María J. Verdú. Escuela de Ingenieros de Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid
Juan P. de Castro. Escuela de Ingenieros de Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid

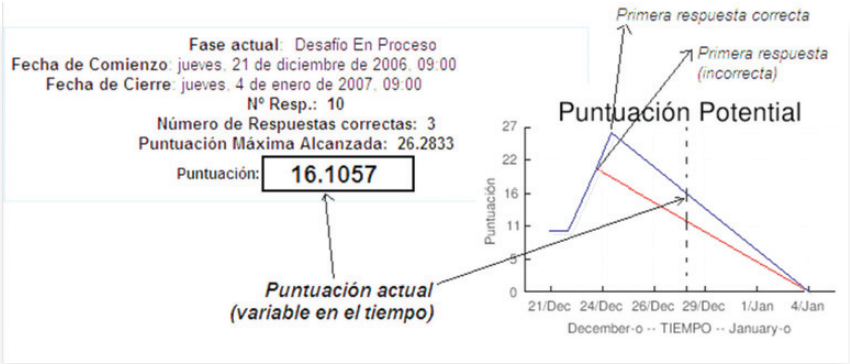
Un equipo de investigación multidisciplinar de profesores de la Facultad de Medicina, de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación de la Universidad de Valladolid (UVa) y de la Escuela de Ingeniería y Tecnología de la Universidad Internacional de La Rioja (UNIR) hemos realizado un ensayo para evaluar el uso de los denominados "juegos serios" (más comúnmente conocidos como *gamificación*) como metodología docente en los estudiantes de Inmunología humana del grado de Medicina y hemos demostrado que este tipo de herramientas innovadoras puede mejorar de forma significativa los resultados académicos, así como la satisfacción de los estudiantes con su aprendizaje.



Captura de pantalla de la herramienta QUESTOURnament, en la que se realizan los retos entre estudiantes. A la izquierda se aprecian las instrucciones de cómo preparar los retos. A la derecha aparece la clasificación por equipos (puntuación compuesta por la calificación de los retos propuestos por el equipo –realizada por los profesores– junto con la calificación por las respuestas que hayan realizado a otros retos propuestos –calificadas por sus autores–).

El trabajo titulado "Effects of competitive learning tools on medical students: A case study" se ha publicado recientemente en la revista *PLOS One*, y está dentro del desarrollo del proyecto de innovación docente denominado "Immunomedia" coordinado por el profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, Alfredo Corell. Este proyecto, con más de 12 años de andadura, se ha desarrollado en diferentes ejes estratégicos que han ido dando respuesta a nuevas necesidades en la docencia y la divulgación de la Inmunología. Así, se integran aspectos como los minivídeos de aprendizaje o "inmunopíldoras", o los eventos de divulgación en la calle para conmemorar cada 29 de abril, el Día Internacional de la Inmunología.

Uno de los ejes estratégicos de dicho proyecto es la evaluación del aprendizaje realizado por los estudiantes. En ese contexto se ha trabajado con diferentes estrategias de *gamificación*, es decir, la aplicación de métodos y técnicas propias de los juegos a otros entornos, en este caso el docente, para motivar a los alumnos a realizar un aprendizaje más participativo y dinámico. Y es en este marco donde se inicia la colaboración con profesores de la Escuela de Ingenieros de Telecomunicación, que ya habían hecho sus propios desarrollos



Gráfica de la evolución de la puntuación de los retos. Cuando el reto arranca, el profesor establece una puntuación de partida. Esta va creciendo según pasan los días hasta que se produce la primera respuesta correcta. A partir de ese momento, la puntuación por resolver el reto baja progresivamente. Con esto se favorece que los retos se resuelvan en los primeros días, y que el sistema sea más dinámico.

El profesor explica en clase las cuestiones básicas del juego de roles que se va a desarrollar en el aula. Cada estudiante va a "interpretar" a una molécula de las que interviene en la transacción de señales del linfocito B. Antes de hacer dicha representación se reparten los papeles y se explica la dinámica.

en el campo de los "juegos serios". Anteriormente, la realización de actividades *ludificadas* necesitaba hacer *a posteriori* un rastreo manual de la participación de los estudiantes. Se imponía la necesidad de una ayuda informática para realizar esa monitorización de la actividad. Miembros del equipo de Telecomunicaciones habían desarrollado una herramienta de *gamificación* por concursos denominada QUESTOURnament, que parecía reunir todo lo necesario para testarla en el aprendizaje de la Inmunología.

Tengamos en cuenta que los estudiantes de Medicina, tienen un perfil "altamente competitivo", puesto que, ya desde los primeros cursos, trabajan en la obtención de las calificaciones más elevadas. Esta particularidad les hacía especialmente atractivos para poner a prueba la herramienta QUESTOURnament, que permite realizar concursos en los que se incluyen retos (denominados "desafíos") diseñados por los propios estudiantes, y que han de ser resueltos por los compañeros de clase. La resolución se hace bajo la presión del tiempo (que es limitado) puesto que el tiempo de respuesta condicionará la puntuación obtenida. También se puede realizar el concurso con formato "grupal", de modo que un grupo de estudiantes compartan parte de la calificación obtenida al proponer o solucionar estos desafíos.

Estudio de caso

El estudio de la herramienta se realizó en el contexto de la asignatura obligatoria Inmunología humana, de 2º curso del grado en Medicina, durante dos cursos académicos. Participaron un total de 285 estudiantes en este "juego serio", consintiendo voluntariamente: los que siguieron el denominado itinerario A (grupo control), trabajaron de modo convencional con clases magistrales, materiales docentes en el campus virtual, preguntas para la autoevaluación por temas y examen final de la asignatura; si se decantaban por el itinerario B (grupo experimental) además utilizarían la herramienta de aprendizaje *gamificado* QUESTOURnament. Un total de 113 estudiantes optaron por el itinerario A y 172 por el itinerario B.

Se registraron las calificaciones obtenidas por los estudiantes en tres asignaturas "afines" a la Inmunología que habían cursado previamente (Bioquímica, Genética y Biología Celular) y, posteriormente a la realización del experimento, se les pasó a todos los participantes una encuesta de satisfacción para conocer sus opiniones. Como resultado principal del estudio se observó que las calificaciones obtenidas en Inmunología por el grupo experimental fueron significativamente mayores que las registradas por el grupo control. De modo análogo, los estudiantes del itinerario B obtuvieron en Inmunología mejor calificación que en asignaturas afines cursadas previamente.

La participación de los estudiantes en el estudio fue altísima, superando todas las expectativas que *a priori* hubiera tenido el equipo. El número de retos propuestos y resueltos por los estudiantes de Inmunología en Medicina, fue sensiblemente superior a los realizados con esta herramienta en otras titulaciones universitarias (fundamentalmente del área de las Ingenierías). Además, los retos planteados fueron –en muchos casos– de gran complejidad, por lo que requerían inversión de tiempo, tanto para diseñarlos como para resolverlos. Entre otros ejemplos, se han propuesto jeroglíficos, preguntas de opción múltiple, crucigramas, o reflexiones sobre artículos científicos.

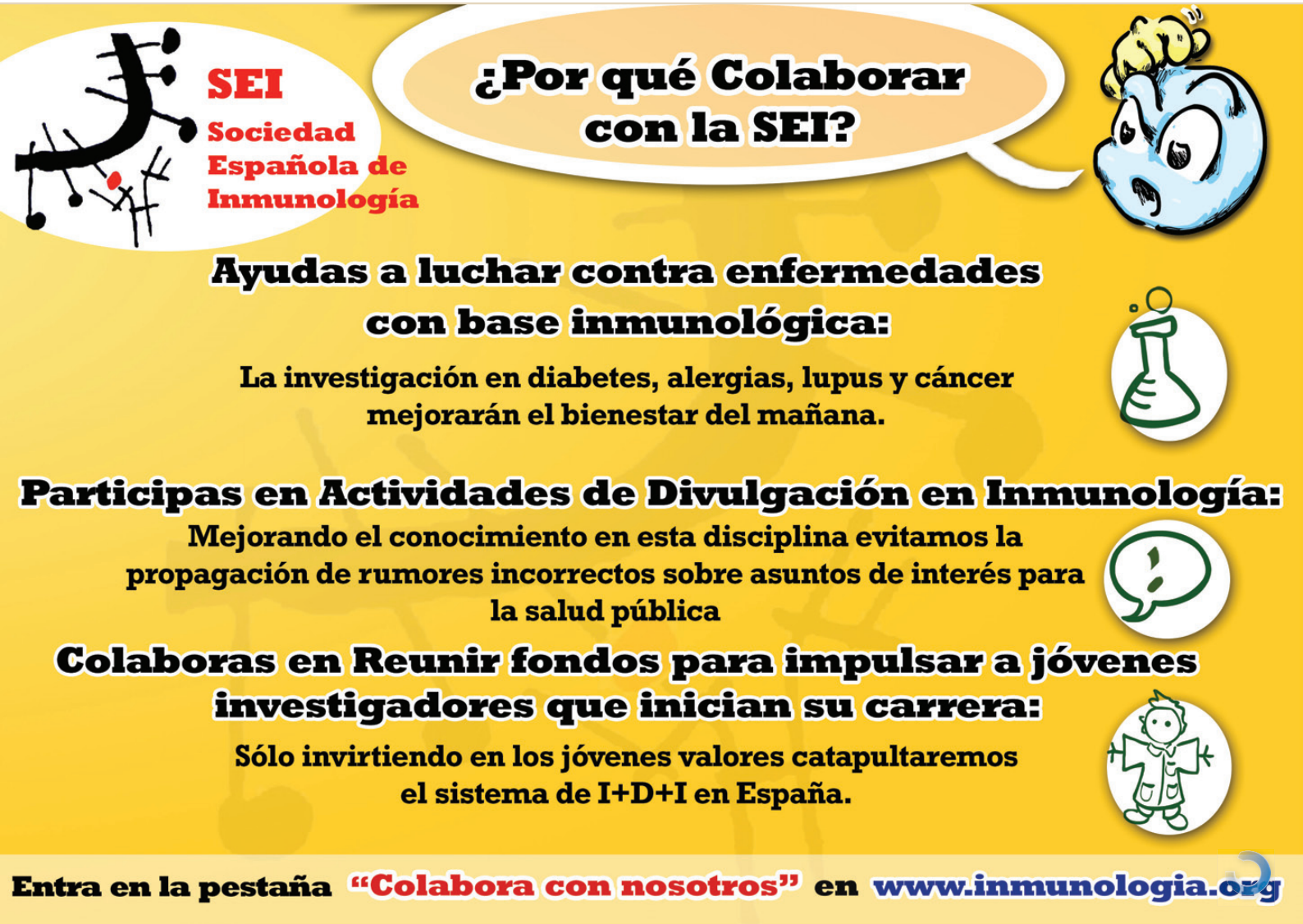
Podemos concluir afirmando que se constata el éxito de los

El aula se ha transformado en un linfocito B. Se observa en primer plano a dos estudiantes que son un complejo BCR con sus dos parátopos para reconocimiento del antígeno (sus manos). Tendrá que producirse entrecruzamiento de receptores (un antígeno, que es otro estudiante, es reconocido por ambos BCR de modo simultáneo) para transmitir adecuadamente la primera señal de activación celular. Se distinguen en segundo plano los estudiantes cuyo papel será el de cinasas o fosfatasas y añadirán o quitarán grupos fosfatos como consecuencia de la activación.

"juegos serios" para mejorar el rendimiento académico de los estudiantes de Inmunología (en el grado de Medicina). La herramienta utilizada (QUESTOURnament) les ha parecido motivadora y de fácil manejo. Y además, durante el aprendizaje les ha permitido divertirse y asentar mejor los conceptos. Tanto quien propone un reto como quien lo resuelve, tiene que documentarse bien y buscar recursos. Se abre así el grupo de evidencias de que las nuevas metodologías de aprendizaje (como los "juegos serios") son más efectivas y satisfactorias que las clásicas, en el caso general de la Medicina y en el particular de la Inmunología.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Corell, A., Regueras, L. M., Verdú, E., Verdú, M. J. y de Castro J. P. (2018). "Effects of competitive learning tools on medical students: A case study". *PLoS ONE* **13**: e0194096.



A PACIENTES Revisión

"Supersoldados T" contra el cáncer: inmunoterapia con receptores de antígeno quimérico (o CAR)

Jesús Gil

Institut für Experimentelle Biomedizin (D16)

Wurzburgo, Alemania

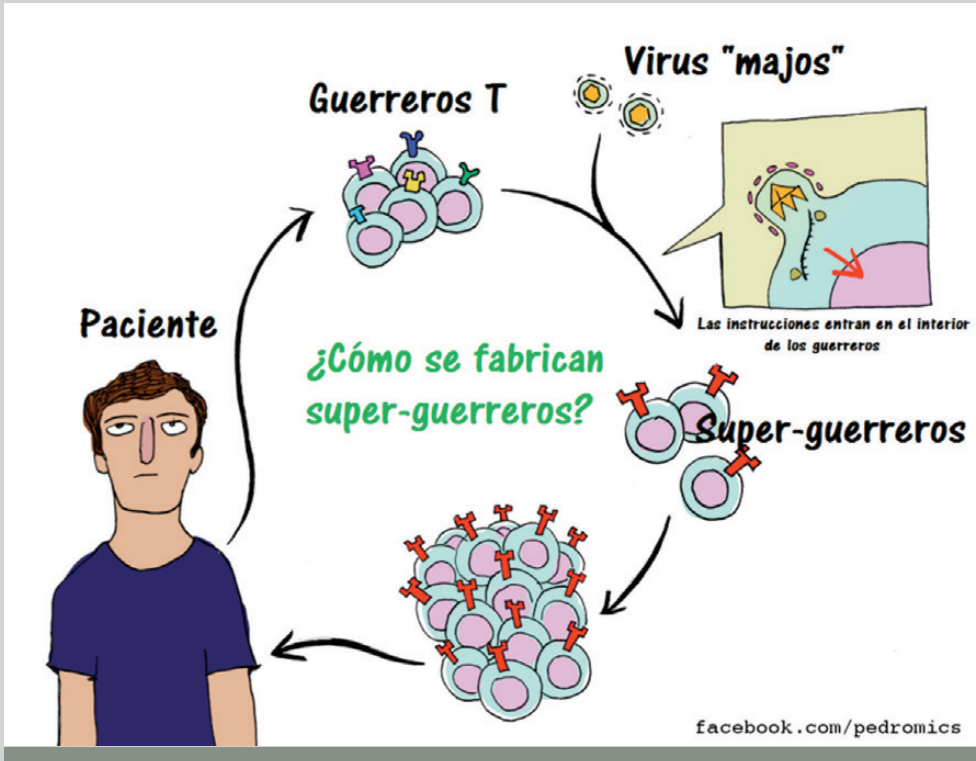
La revista científica *Science* eligió a la inmunoterapia como el avance del año en 2013. Desde entonces, hemos asistido atónitos a un bombardeo de información relacionada con nuevos avances en esta modalidad de lucha contra el cáncer, que, en la mayoría de los casos, ha arrojado un rayo de esperanza para el tratamiento de una de las patologías más frecuentes y que acecha a todos los países desarrollados del mundo. Este año, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) nos ha traído importantes novedades con respecto a los resultados obtenidos en ensayos clínicos que han tenido a la inmunoterapia como arma arrojadiza contra los tumores. Y podemos decir, sin lugar a dudas, que nos encontramos en una época dorada en este tipo de tratamientos.

Como se detalla en la sección de Clínica de este mismo número, el uso de los anticuerpos anti-PD1 y anti-PDL1, que tiene como finalidad evitar que los tumores pongan freno a los soldados T, ha supuesto un antes y un después en patologías como el melanoma metastásico, cuyo pronóstico actual era prácticamente impensable pocos años atrás. Aparte de esta terapia, otras, como las vacunas contra el cáncer o el trasplante de células T que infiltran los tumores, constituyen unas prometedoras líneas de investigación que nos traerán resultados espectaculares en los próximos años.

Otro tipo de inmunoterapia contra el cáncer, cuya aprobación para su uso en clínica aún no ha cumplido ni un año, es la conocida como la terapia con receptores de antígeno quimérico de células T. Entre nosotros, la terapia "CAR-T" o de "supersoldados T". ¿Qué son estos superguerreros? ¿En qué tipo de cánceres se está utilizando? ¿Qué efectos adversos tienen? ¿Puedo acceder a este tratamiento? En este especial de Divulgación a Pacientes hemos querido dedicarle una breve reseña a este innovador tratamiento contra el cáncer.

¿Qué es un "CAR"?

Lo primero de todos es situarnos. Nuestro ejército interior está compuesto por multitud de guerreros. Y, entre ellos, encontramos a los conocidos como soldados T, cuya letra indica el lugar donde maduran, el timo. Cuando terminan su duro entrenamiento en el mencionado órgano, estas células pueden originar dos tipos de especialistas distintos: los soldados T $CD4^+$, cuya función principal es ayudar al resto de células a



Esquema simplificado de cómo se obtienen los "super-guerreros T" (*Crédito*: Pedromics).

hacer su trabajo y los guerreros T $CD8^+$, que identifican y destruyen a las células defectuosas o infectadas.

Ya sean guerreros $CD4^+$ o $CD8^+$, ambos cuentan con un receptor en su superficie que les permite reconocer porciones, o bien de invasores, o bien de células tumorales, por poner un ejemplo. Nuestro organismo tiene millones de estos guerreros y, aunque pueda parecer sorprendente, cada uno de ellos cuenta con un tipo de receptor distinto. Solo aquellos que logren encontrar la porción para la que fueron entrenados conseguirán sobrevivir; y, gracias a ellos, también lograremos sobrevivir nosotros.

Una vez que hayamos entendido esto, no nos resultará difícil entender qué es un CAR, puesto que este no es más un receptor situado en la membrana de un soldado T, y que ha sido modificado en el laboratorio para que reconozca a una porción determinada. Pongamos un ejemplo práctico.

Los soldados B, otros de los guerreros de nuestro ejército interior, tienen en su superficie una molécula llamada CD19. Es única de estos guerreros, ningún otro la expresa. Lógicamente, nuestros soldados T están entrenados para no reconocer a esta molécula, ya que de otra forma… ¡todos los soldados B quedarían destruidos! Pero, ahora bien, ¿qué pasa si estos soldados B se vuelven "rebeldes" y originan una leucemia?, ¿o un linfoma? Vale, ahora tenemos un problema… necesitamos soldados T que tengan un receptor que sea capaz de reconocer a este CD19. ¿Y cómo lo hacemos? Exacto, ¡con un CAR!

¿Cómo funcionan los supersoldados T?

Una vez que se ha diseñado y creado en el laboratorio un CAR, los médicos extraen de la sangre de los pacientes a los guerreros T, a los cuales se le introducirá este CAR deseado (esquematizado en la figura). Tras un duro proceso de entrenamiento y expansión, los soldados T-CAR serán devueltos al paciente, donde comenzarán a reconocer a los enemigos y, por tanto, a luchar contra ellos. ¿La ventaja? Aparte de que los soldados comenzarán a luchar contra las células tumorales a la mayor brevedad posible, también permanecerán en nuestro organismo durante mucho tiempo, evitando así que puedan volver a aparecer. Por lo tanto, con este tipo de terapia no solo se puede conseguir la destrucción completa de un tumor, si no también una protección a largo plazo que evite las recaídas.

¿Existe alguna terapia con CAR-T aprobada en la actualidad?

Si, y desde hace muy poco. Si bien los primeros CAR fueron diseñados allá por el año 1980, su uso en la clínica no vio la luz hasta noviembre del año pasado, cuando Novartis recibió la aprobación para un tipo de CAR (dirigido frente a esa molécula CD19 que mencionábamos) para el tratamiento de niños y adultos jóvenes de hasta 25 años afectados con leucemia linfoblástica aguda de células B. Dos meses después, otra terapia recibió luz verde por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos, esta vez para el tratamiento de linfoma de células B. En ambos casos, los resultados fueron sorprendentes: la terapia de Novartis reportó remisiones completas en más del 82 % de los pacientes, mientras que la segunda terapia consiguió una remisión completa en el 72 % de los afectados. Números espectaculares si tenemos en cuenta que, en las dos situaciones, los pacientes no habían respondido a las terapias actuales y no tenían más opciones terapéuticas disponibles.

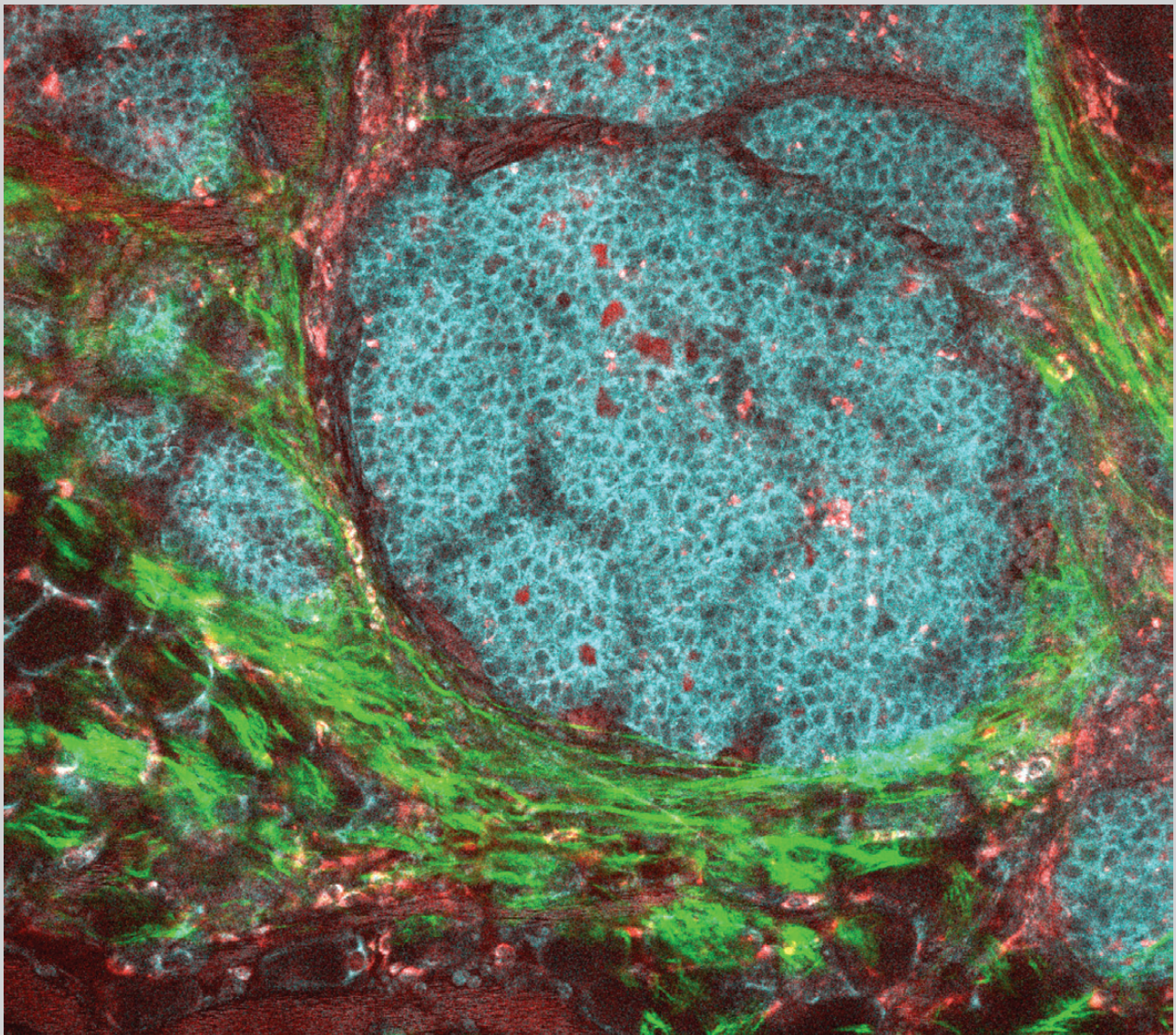
¿Es oro todo lo que reluce?

Pese a estos resultados tan sorprendentes, el uso de la terapia CAR-T no está exento de problemas, tanto en el ámbito de la salud como en el ámbito económico. En relación con los efectos secundarios, se sabe que estos pueden llegar a ser bastante graves, en algunos casos provocando la suspensión de ensayos clínicos debido a muertes asociadas al conocido como "síndrome de liberación de citocinas", que se acompaña de fiebres, náuseas, presión arterial baja y dificultad para respirar. Casualmente, este síndrome es un indicador de que la terapia CAR está funcionado, ya que se trata de una respuesta por parte de nuestros soldados de que están realizando su labor: cuando destruyen a los tumores, liberan a nuestro torrente sanguíneo unos mediadores conocidos como citocinas que sirven como mensajeros para los distintos guerreros de nuestro ejército interior. Gracias al uso más rutinario de la terapia CAR-T, los médicos han aprendido a esperar este tipo de resultados y a anteponerse a ellos, minimizando los efectos más graves derivados del síndrome.

Finalmente, uno de los apartados más polémicos en cuanto a este tratamiento es el aspecto económico. La primera terapia aprobada por Novartis tiene un coste valorado en algo menos de medio millón de euros

por infusión. La otra terapia no se queda atrás: casi 400 000 € por infusión. Muchos profesionales han puesto la voz de alarma indicando que estos precios son insostenibles a largo plazo para cualquier sistema de salud del mundo. Si bien es cierto que los costes asociados al tratamiento radican principalmente en las dificultades para producir a estos superguerreros en las condiciones que cumplan con la normativa actual y su transporte, los expertos anuncian que estos precios desorbitados pueden no corresponderse con su potencial terapéutico a largo plazo. Por ejemplo, aunque los ensayos clínicos iniciales han demostrado una remisión con la terapia de Novartis en el 82 % de los pacientes, un año después, el 50 % de los que habían sido tratados mostraron recaídas, principalmente debido a que las células tumorales dejaron de expresar la porción para la que los supersoldados habían sido diseñados. ¿Cómo se puede justificar entonces un precio tan elevado para un tratamiento que puede provocar recaídas en algunos pacientes al cabo de un año?

Sin lugar a dudas, el futuro de esta innovadora terapia pasa no solo por desarrollar CAR más eficaces que intenten reconocer más de una porción de un tumor para evitar las recaídas, sino también desarrollar nuevos procedimientos que permitan la reducción drástica de los precios para que esa terapia sea accesible a todos los que la necesitan y no supongan un problema de insostenibilidad para ningún sistema público de salud en el mundo.



La terapia con CAR se está estudiando para su uso frente a tumores sólidos, como el de mama. En la foto, microambiente tumoral en el cáncer de mama. En azul, células tumorales; en rojo, y rodeándolas, macrófagos; en verde se pueden ver las fibras de colágeno, el soporte de los órganos (*Foto*: Joseph Szulczewski, David Inman, Kevin Eliceiri y Patricia Keely. National Cancer Institute \ Carbone Cancer Center at the Univ. of Wisconsin).

A TODOS LOS PÚBLICOS

Celebramos la inmunología con motivo del DOI 2018

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

El 29 de abril es un día muy especial para todos los que nos dedicamos a la inmunología, puesto que se celebra el Día Internacional de la Inmunología (el "DOI", para los amigos). El motivo de que exista esta fecha en nuestro calendario no es otro que el de intentar darle a la inmunología el hueco que se merece.

Para todos aquellos que nos leáis con asiduidad, o bien nos sigáis por algunas de nuestras redes sociales (Facebook, Twitter, o el blog asociado Immunonews), habréis podido comprobar que la inmunología extiende sus tentáculos prácticamente a cualquier ámbito que os podáis imaginar. Seguro que os suenan las alergias, las vacunas, las enfermedades autoinmunes como el lupus, la esclerosis múltiple o la psoriasis, por citar algunas, o bien la novedosa inmunoterapia contra el cáncer (de la que hablamos en Clínica y en Divulgación a Pacientes). Todos estos son aspectos en los que están involucrados los guerreros que conforman ese ejército interior con el que todos contamos. Pero, por supuesto, hay mucho más. Por ejemplo, ¿alguna vez habíais escuchado que nuestro sistema inmunitario es responsable de los coloquialmente conocidos como "ataques al corazón"?, ¿o que las enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer podrían estar influenciadas por estos soldados?

¿Habíais escuchado que nuestro sistema inmunitario es responsable de los coloquialmente conocidos como "ataques al corazón"?

Cada año, los socios de nuestra Sociedad celebran una gran cantidad de eventos cuya audiencia es muy variada: universitarios, profesional sanitario, personal científico y, quizá lo que es más importante para nosotros, niños y niñas en edad escolar y personas que no tienen contacto con la ciencia. De hecho, el DOI se creó no solo con la intención de que todos aquellos que nos dedicamos a la inmunología pudiéramos aprovechar este día para actualizarnos sobre un campo que cambia a un ritmo vertiginoso, sino que lo que se quiere conseguir es que algunos de estos aspectos que se mencionaban al principio, como las alergias o las vacunas, por ejemplo, puedan ser explicados de una manera sencilla pero rigurosa. Solo así se podrá conseguir evitar la difusión de las conocidas como *fake news* (noticias falsas o falseadas), un término tan de moda en los últimos tiempos y que supone un reto enorme para la mayoría de sociedades de todo el mundo.

El tema elegido por la Federación Europea de Sociedades Inmunológicas (la EFIS, por sus siglas en inglés) fue la tuberculosis, una enfermedad infecciosa que se transmite por el aire y que, pese a que pueda sonar como una enfermedad del pasado, sigue suponiendo un reto para la salud pública en numerosos países. En la actualidad no existe un método de prevención ideal, salvo la conocida como vacuna del bacilo Calmette-Guerin (BCG), la cual no protege completamente frente a la bacteria causante de esta enfermedad.

Un año más, muchos de nuestros socios llevaron a cabo actividades por toda la geografía nacional. Hemos querido resaltar algunas de ellas para que, si no habéis tenido la oportunidad de asistir a un evento en vuestro lugar de residencia, sepáis dónde encontrar el más próximo o, incluso mejor, podáis contactarnos para que, al año siguiente, el DOI pueda llegar hasta vosotros.

Actividades en Barcelona y Valencia

Un año más, la Societat Catalana d'Immunologia (SCI), junto con la Societat Catalana de Biologia

Figura 1. Cartel promocional "Tus defensas salen de cañas", que tuvo lugar en el bar Pigiama de Valladolid. (*Imagen* proporcionada por el autor).

Actividades en Bilbao y Valladolid

Aparte del tema propuesto por la EFIS, desde la SEI también quisimos darle protagonismo a la inmunoterapia contra el cáncer, dado que nos encontramos ante uno de los momentos más importantes en su desarrollo. Para hablar sobre ello, nuestro socio Francisco Borrego organizó una charla en el Hika Ateneo de Bilbao titulada "Inmunoterapia del Cáncer", destinada a todos los interesados que quisieran aprender un poco más sobre cómo nuestros guerreros pueden hacerle frente a una de las enfermedades que más retos presentan de nuestros tiempos.

En Valladolid, y como suele ser habitual, los componentes del proyecto Immunomedia organizaron "Tus defensas salen de cañas", en el café bar Pigiama [Figura 1]. Este evento divulgativo nos permite recrearnos con la inmunología en un formato distendido disfrutando de nuestro refresco favorito. Preguntas como "¿Por qué vacunarse de la gripe?", "¿Puedo exigir que se vacune el personal sanitario que me atiende?", o temas como "Los niños burbuja: 'enfermedades raras', no personas raras", fueron algunos de los aspectos con que los asistentes disfrutaron en estas charlas.

(SCB), llevaron a cabo unas jornadas denominadas "Systems Biology, impact on Immunology Research", destinada principalmente a un personal científico y universitario y en el que se trataron temas muy diversos. La mesa redonda "Reptiles en Biología de Sistemas" dio fin a estas jornadas.

De la misma forma, nuestros socios Dolores Planelles y Rafael Sirera, organizaron su tradicional Jornada Conmemorativa en el Hospital General Universitario de Valencia. Este año, los temas a tratar giraron en torno al conocido como sistema HLA (si os habéis quedado con ganas de saber en qué consiste este sistema, os invitamos a leer esta entrada del blog Immunonews).

Actividades en Vigo y Majadahonda (Madrid)

El Centro Integrado de Formación Profesional (CIFP) de Vigo acoge cada año un programa dedicado ente-

Figura 2. Asistentes a las jornadas llevadas a cabo en los centros integrados de formación profesional (CIFP) de Vigo (*Imagen* proporcionada por el autor).

ramente a la enfermedad celíaca y al gluten [Figura 2]. ¿Qué es realmente la enfermedad celíaca? ¿Tiene algún sentido seguir una dieta libre de gluten aun cuando no tenemos ningún tipo de alergia? ¿Son las intolerancias alimentarias lo mismo que las alergias alimentarias? Organizado por miembros de nuestra Sociedad, incluida nuestra actual presidenta, África González, y el CINBIO de Vigo, los asistentes conocieron las respuestas a estas preguntas y disfrutaron de un café-merienda adaptado.

Por otro lado, las embajadoras de la SEI en Majadahonda, María Montes e Isabel Cortegano, volvieron a acercar la inmunología a colegios e institutos de la localidad [Figura 3]. Además, también llevaron a cabo sus tradicionales charlas en el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), donde los asistentes tuvieron la oportunidad de descubrir nuevos aspectos de nuestro sistema inmunitario.

Las embajadoras de la SEI en Majadahonda, María Montes e Isabel Cortegano, volvieron a acercar la inmunología a colegios e institutos de la localidad

Figura 3. La *embajadora* Isabel Cortegano, acercando la inmunología a los jóvenes del Instituto Margarita Salas (*Imagen* proporcionada por el autor).

Actividades en Málaga y Cádiz

En el sur español, los socios Fernando Fariñas y Francisco José García llevaron a cabo charlas divulgativas sobre la inmunoterapia del cáncer. En Málaga, Fernando Fariñas habló sobre inmunidad y cáncer, mientras en Algeciras, Francisco José García acercó esta terapia a chavales del Instituto Kursal.

Actividades por todo el mundo ("DOI 2.0")

Gracias a la continua actividad que desarrollamos en redes sociales, la SEI no se limita únicamente a celebrar el DOI con residentes españoles, sino que expandimos este día a todos los habitantes de países en los que el español es la lengua de uso diario. En esta ocasión hablamos sobre "¿Por qué desarrollamos cáncer?" o "¿Qué son las vacunas contra el cáncer?". Un año más, conseguimos involucrar a personas de todo el mundo, especialmente de países de Sudamérica como México, Colombia, Argentina o Perú, solo por citar algunos en los que se encuentra un mayor número de seguidores. Sin duda alguna, las redes sociales nos han permitido extender nuestro ámbito de celebración más allá de nuestras fronteras, contribuyendo no solo a dar a conocer este día, sino también a contribuir a luchar contra las mencionadas *fake news* por todo el globo.

Sin duda alguna, las redes sociales nos han permitido extender nuestro ámbito de celebración más allá de nuestras fronteras

Desde la SEI queremos agradeceros a todos los que hacéis posible que, año tras año, el DOI pueda llevarse a cabo de esta forma. ¡Gracias a todos por vuestra labor y feliz día internacional de la inmunología 2018!

¡Hasta el DOI que viene!

¿Qué investigas?

DAVID ESCORS
Grupo de Inmunomodulación
Área de Oncología
NAVARRABIOMED
Pamplona (Navarra)

Por Jesús Gil

Con motivo de este especial de inmunoterapia, hablamos con David Escors, socio de la SEI e investigador principal del grupo de investigación en Inmunomodulación del Centro de Investigación Biomédica en Navarra (NAVARRABIOMED), para conocer un poco más sobre su trabajo y sobre los problemas que afronta la inmunoterapia contra el cáncer en la actualidad.

¿Qué aspecto de nuestro sistema inmunitario, o "ejército interior", estudia vuestro grupo?

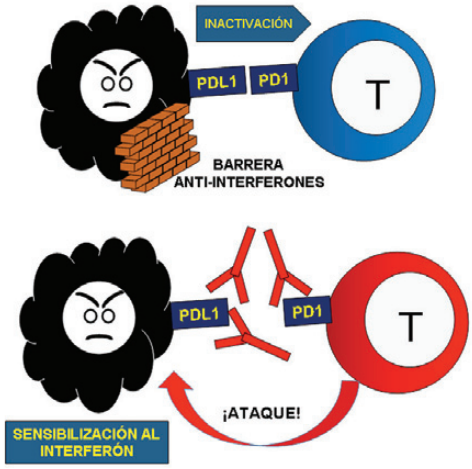
Nuestro grupo investiga la manera de modular a nuestro "ejército inmunológico" para que sean más eficiente en la lucha contra el cáncer. Por ejemplo, recientemente hemos descubierto la secuencia que permite que algunas células tumorales, aquellas que expresan una proteína conocida como PDL1, sean capaces de resistir el ataque de los guerreros T citotóxicos, principales agentes en la lucha contra el cáncer. Con estos resultados se podría explicar, por ejemplo, por qué algunos pacientes no responden a los tratamientos de inmunoterapia que usan los anticuerpos anti-PDL1.

El uso de inmunoterapia para tratar tumores se ha ganado un importante hueco en la lucha contra ciertos cánceres. Sin embargo, uno de los problemas de estos tratamientos es el bajo porcentaje de pacientes que responden, ¿por qué ocurre esto?

El cáncer es, en realidad, un conjunto muy diverso de enfermedades, caracterizadas por compartir una característica común: una división de células sin control. Sin embargo, al no ser una entidad única, los tratamientos no van a funcionar igual en un melanoma que en un cáncer de colon. En el caso de la inmunoterapia, tenemos que entender la manera en la que nuestro sistema inmunitario se relaciona con el tumor en cuestión. Por ejemplo, si comparamos un melanoma en la piel con un cáncer en el pulmón, que está mucho más aislado de la circulación, podemos entender que las células de nuestro sistema inmunitario lo van a tener más difícil para acceder a este último si lo comparamos con las células de melanoma, que estarán más expuestas y tendrán una mayor probabilidad de ser destruidas si modulamos la respuesta de nuestro sistema inmunitario.

¿En qué tipo de cánceres se está usando actualmente la inmunoterapia anti-PDL1/PD1 y qué tasas de respuesta se pueden esperar?

Actualmente en España, la inmunoterapia anti-PDL1/PD1 se está usando para tratar los cánceres de piel tipo melanoma y el cáncer de pulmón, donde el porcentaje de pacientes que responden es variable, desde un 40 % en el caso de melanoma hasta un 20 % en el caso del cáncer de pulmón. Hace muy poco, este tipo de terapia también se ha aprobado para tratar el cáncer gástrico y, en general, la inmunoterapia también puede aplicarse como uso compasivo en pacientes que no tengan acceso a otros tratamientos. Es importante mencionar que estas tasas de respuesta pueden variar si la inmunoterapia se usa como primera línea de tratamiento. Por ejemplo, un estudio clínico reciente ha demostrado que el uso de la terapia anti-PD1 junto con quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón que han sido sometidos a cirugía, presentan tasas de respuestas de hasta el 70 %, un número muy elevado si pensamos que la inmuno-



Actividades de los anticuerpos anti-PDL1/PD1 sobre los linfocitos T y las células tumorales.

La interacción PD-L1/PD-1 forma un escudo protector alrededor de la célula tumoral (arriba) que inactiva al linfocito T (azul), y además establece una resistencia a la apoptosis mediada por los interferones producidos por los linfocitos. Los anticuerpos que bloquean la unión PD-L1/PD-1 (abajo, en rojo), eliminan la inactivación del linfocito T (en rojo) que produce interferones y otras sustancias citotóxicas. Además, los anticuerpos "destruyen" la barrera anti-interferones, sensibilizando a las células tumorales frente a la apoptosis.

terapia puede conseguir efectos muy duraderos en el tiempo en comparación con los tratamientos de quimioterapia.

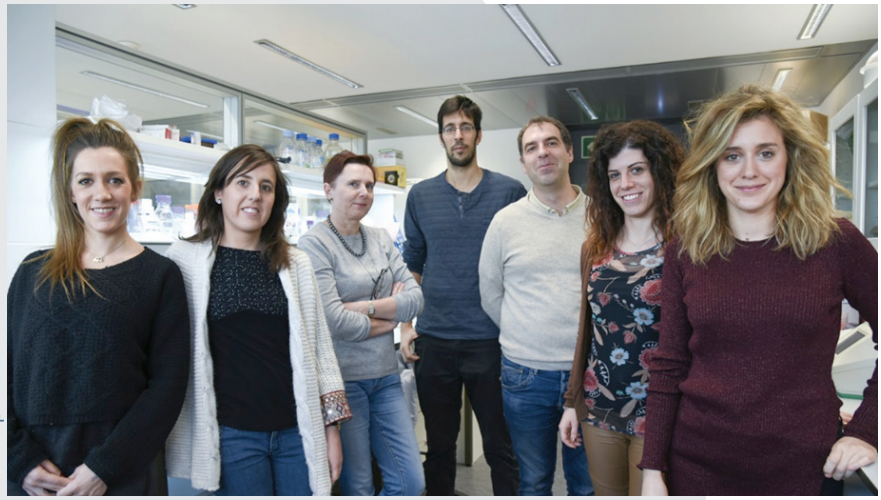
¿Existe alguna forma de saber si un paciente va a responder frente a la inmunoterapia?

Esa es la pregunta del millón. Actualmente se están buscando marcadores predictivos de respuesta, antes de administrar la terapia. Es posible determinar la cantidad de PDL1 que expresan las células tumorales de un paciente, de forma que, si es muy elevada, es muy probable que respondan mejor a los tratamientos anti-PDL1 en comparación con aquellos cuyas células tumorales tienen una expresión menor. Sin embargo, el PDL1 no es un buen predictor y su expresión no es determinante para elegir si un paciente recibe o no este tipo de inmunoterapia.

En esta dirección, nuestro grupo ha enviado a publicar hace poco la manera de determinar si los pacientes con cáncer de pulmón van a responder a la inmunoterapia anti-PDL1/PD1. Hemos observado que, con un simple análisis de sangre obtenido antes, durante y después del tratamiento con inmunoterapia, podemos relacionar el porcentaje de un tipo específico de célula del sistema inmunitario con la probabilidad de respuesta. Así, si este porcentaje es alto, es muy posible que el tratamiento con inmunoterapia funcione mejor que en aquellos pacientes en los que el número es más bajo. De esta forma, los médicos tienen más herramientas para monitorizar a los pacientes y hacer un seguimiento acorde con las necesidades personales.

Para terminar, ¿por dónde pasa el futuro de las terapias anti-PDL1/PD1?

Mencionaría dos aspectos principales. El primero es abaratar los costes asociados a estas terapias. Por poner un ejemplo, el uso de inmunoterapia anti-PDL1/PD1 tiene un precio de 6000 € por paciente y ciclo y, por lo general, se aplican de dos a tres ciclos. Por tanto, abaratar costes supondría un avance muy importante para la sostenibilidad del sistema de salud. El segundo es la combinación de la inmunoterapia con otras terapias tradicionales y su uso en primera línea de tratamiento. Actualmente se están llevando a cabo múltiples ensayos clínicos combinando inmunoterapia y quimioterapia, incluso con compuestos quimioterapeúticos que, en el pasado, demostraron no tener ningún efecto cuando se aplicaban por sí solos. Juntos, ambos tratamientos permiten aumentar las respuestas y, por tanto, ampliar las herramientas a nuestro alcance en la lucha contra el cáncer.



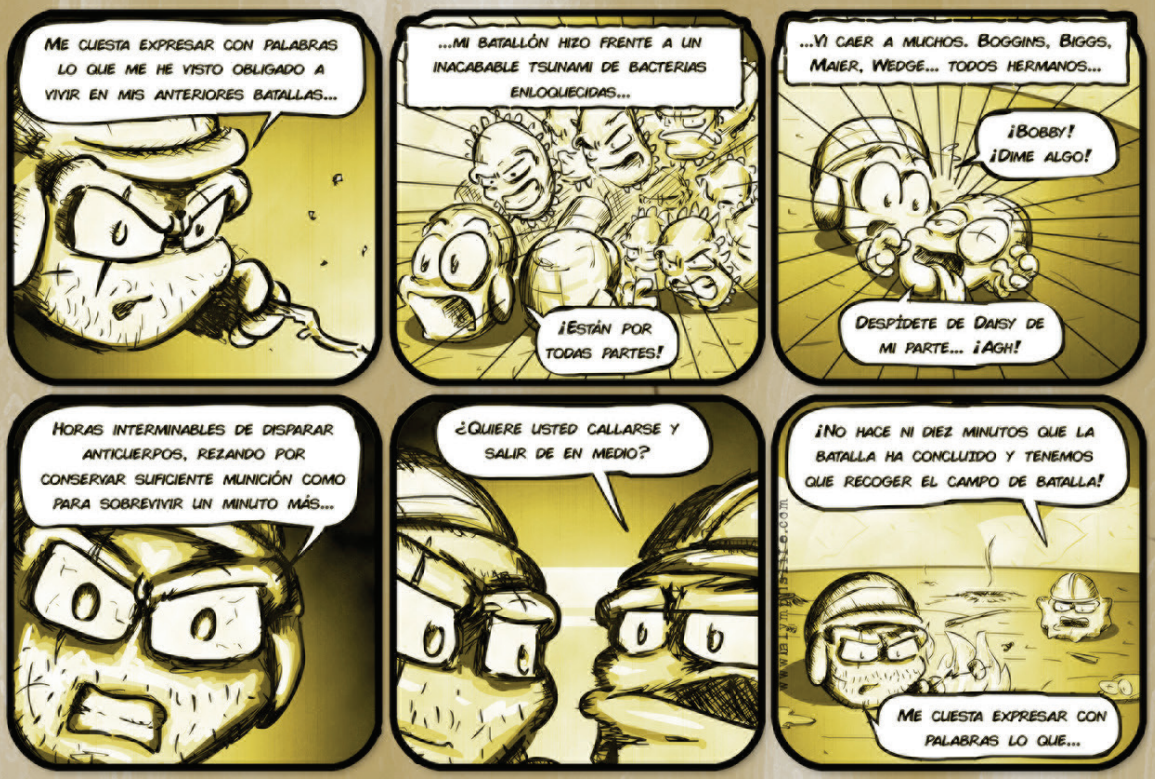
Imágenes suministradas por D. Escors, tercero por la derecha en esta foto.

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

Nº14: La Mirada de las 1000 yardas



La memoria inmunológica

DESPUÉS DE RECHAZAR AL ENEMIGO Y EMPEZAR A REPLEGAR LAS TROPAS, ALGUNOS DE LOS LINFOCITOS MANTIENEN UN RECUERDO MUY VIVO DE LA BATALLA. SON LAS CÉLULAS DE MEMORIA.

1

LOS LINFOCITOS B, AL ACTIVARSE PARA ELIMINAR LAS AMENAZAS, LIBERAN ANTICUERPOS A MODO DE MISILES. ASÍ FRENAN AL ENEMIGO EN SECO.

2

POR SEGURIDAD, LA MAYORÍA DE LINFOCITOS SE SACRIFICAN TRAS LA BATALLA. ESTE SUICIDIO COLECTIVO SE LLAMA APOPTOSIS.

3

ALGUNOS DE ELLOS SOBREVIVEN A ESTE SACRIFICIO. SON VETERANOS DE GUERRA. RECUERDAN AL ENEMIGO Y TIENEN ANTICUERPOS CONTRA ÉL. SON LAS CÉLULAS DE MEMORIA.

4

ESTAS CÉLULAS SON MUCHO MÁS EFECTIVAS EN LAS FUTURAS INFECCIONES DEL MISMO ENEMIGO. NOS MANTIENEN INMUNIZADOS Y PROTEGIDOS EL RESTO DE NUESTRA VIDA.

También puedes seguirnos en www.alymphslife.com