



Mecanismos inmunológicos de inducción de tolerancia a aloinjertos

J. Martorell

Servei Immunologia. H. Clínic. IDIBAPS. Barcelona.

DEL RATÓN AL HUMANO

La tolerancia en un receptor de órganos, se define como la capacidad del receptor de mantener la función y vitalidad del injerto en ausencia de inmunosupresión. Desde 1945 conocemos que fetos que han compartido la circulación placentaria toleran injertos de uno a otro aun siendo incompatibles en sus antígenos de histocompatibilidad¹. Más tarde en 1953 Billingham, Brent y Medawar describieron que era posible inducir tolerancia a aloinjertos, mediante una inyección de células del bazo del donante en ratones neonatos, pero no en individuos adultos². Gracias a estos primeros datos se establecieron dos conceptos importantes que han perdurado hasta nuestros días: 1) La tolerancia es un proceso aprendido, y 2) Es más fácil de inducir tolerancia en linfocitos inmaduros que en linfocitos maduros. Desde aquellos primeros trabajos se han publicado centenares de experimentos, en los que se demuestra la posibilidad de inducir tolerancia a aloinjertos en ratones y ratas mediante varios métodos. Sin embargo la extrapolación de estos resultados al trasplante entre humanos ha sido difícil³. Tan difícil, que medio siglo después seguimos dependiendo de los inmunosupresores para mantener a los aloinjertos funcionantes.

El trabajo de todos estos años ha permitido dos conclusiones claras: 1) Es posible reeducar el sistema inmunitario para que tolere aloantígenos, y 2) Esta reeducación pasa por eliminar o inactivar los linfocitos maduros dejando que los nuevos linfocitos maduren en un «entorno tolerogénico».

El conocimiento de los requisitos de este «entorno tolerogénico» ha experimentado avances significativos en los últimos años. La posibilidad de manipular el aprendizaje del sistema inmunitario para que tolere los órganos trasplantados es algo que, hoy, parece alcanzable, incluso en humanos. Fruto de esta esperanza es el esfuerzo cooperativo iniciado en Estados Unidos entre varias universidades e institutos del NIH agrupados en la llamada «Collaborative Network for Clinical Research on Immune Tolerance».

Las dificultades para extrapolar los resultados de los ratones de laboratorio a los seres humanos son

posiblemente debidas a varios factores: edad de los animales, cría en condiciones de limpieza, características genéticas,... Pero el más importante de todos ellos puede ser los requerimientos que exigimos para que la tolerancia establecida sea considerada como de utilidad clínica en humanos⁴ (tabla I).

EL SISTEMA INMUNITARIO Y LAS RELACIONES INTERCELULARES

El sistema inmunitario es un sistema que ha sido seleccionado por su eficacia y versatilidad. Ambas son posibles gracias a una complicada red de relaciones intercelulares. De todas ellas la más determinante es la interrelación entre las células presentadoras de antígeno (APC) y los linfocitos T. En esta interrelación intervienen principalmente el receptor antígeno específico de los linfocitos T (TCR) que reconoce el conjunto [HLA-II + Péptido extraño] en la APC, pero además intervienen otras moléculas llamadas accesorias, estas moléculas determinan: si el linfocito después del contacto con la APC evolucionara a: 1) Expansión clonal con proliferación de la clona activada; 2) Apoptosis con muerte del linfocito, y 3) Anergia, situación en que el linfocito sigue vivo pero no es reestimulable en condiciones normales. Las dos últimas implican en cierta forma la tolerancia del antígeno reconocido por el TCR de la clona en cuestión. En el caso de que una clona haya sido activada existe aun la posibilidad de que algunas células actúen como reguladoras o supresoras de las clonas alogénicas frenando su expansión. Se han propuesto por lo

Tabla I. Requerimientos de una terapia tolerogénica eficaz

- 1) La tolerancia debe ser específica, previniendo los ataques al injerto y preservado la respuesta a patógenos.
- 2) El injerto debe permanecer protegido durante la inducción de tolerancia.
- 3) La prevención del daño al injerto debe perdurar indefinidamente a pesar del cese de la terapia activa.
- 4) La tolerancia debe permanecer inalterada durante otras respuestas inflamatorias especialmente anti-infecciosas.

Tabla II. Mecanismos de inducción de tolerancia

Quimerismo (Cél. Veto)
 Bloqueo señales accesorias DC
 Manipulación de la maduración de DC
 Equilibrio TH1<>TH2
 Cél. Reguladoras CD4+ CD25+
 Cél. Supresoras CD8+ CD28-
 Cél. NKT.

Tabla III.

	<i>DC1 Inmaduras Tejido</i>	<i>DC2 Maduras Ganglios</i>
HLA-DR	-/+	++
CD80/CD86	-/+	++
IL-12	-	++
TNF α	-	++
IL-6	-	++
CCR5	++	-

menos 4 mecanismos de regulación intercelular 1) Equilibrio TH1-TH2 (5); 2) Linfocitos Reguladores CD4+ CD25+^{6,7}; 3) Linfocitos «Supresores» CD8+ CD28-⁸; y 4) Células NKT⁹.

EL QUIMERISMO

El ejemplo paradigmático de tolerancia por delección clonal es el de la tolerancia inducida por quimerismo. Se llama quimerismo a la coexistencia en el receptor de células hematológicas de dos individuos. Está coexistencia puede ser inducida deliberadamente cuando el receptor recibe simultáneamente médula ósea del donante (macro-quimerismo) o no intencionada como consecuencia de los leucocitos pasajeros transportados en el órgano injertado y que tienen la capacidad de repoblar piel y órganos linfoides del receptor. En ambos casos, al parecer existirían unas «células veto» con capacidad de eliminar los linfocitos alogénicos por apoptosis y como consecuencia inductoras de tolerancia.

Dos de los estudios más amplios de macroquimerismo en humanos, han sido publicados por Barber y Ciangio^{10,11} en ambos casos demuestran que los grupos tratados con médula ósea del donante como refuerzo de una terapia inmunosupresora convencional, muestran una mejor supervivencia al año (90%-84% versus 71%-72%) y un menor índice de rechazo (5%-3% versus 24%-19%) respecto de los que solo reciben inmunosupresores. En ningún caso

parece que haya sido posible retirar la inmunosupresión con unas ciertas garantías, así pues no es posible hablar de inducción de tolerancia en sentido estricto. Será necesario responder algunas preguntas antes de que estos protocolos evidencien su eficacia real, entre ellas: 1) ¿Qué tipo de células deben infundirse (CD34+, Mesenquimales, DC, ...)?; 2) ¿Cuántas células?; 3) ¿En que secuencia de tiempo?; 4) ¿Por que vía?, y 5) ¿Cuál es el mejor método de acondicionamiento? En nuestro laboratorio hemos iniciado un estudio orientado a determinar el posible efecto tolerogénico de las células mesenquimales tanto en modelos porcinos como humanos. Los indicios apuntan a que las células mesenquimales de médula ósea ejercen sobre los linfocitos un efecto antiproliferativo a través de mediadores solubles que estamos en proceso de caracterizar.

Respecto del microquimerismo espontáneo hay que decir que solo se detecta en 1/3 de los injertos que sobreviven a largo plazo, su presencia no correlaciona con parámetros de rechazo clínicos o inmunológicos, ni tampoco parece un marcador útil de los pacientes susceptibles de dejar de recibir inmunosupresión³.

CÉLULAS DENDRÍTICAS Y TOLERANCIA

El ejemplo paradigmático de las maniobras que inducen anergia clonal vendría dado por la manipulación de las señales accesorias de las APC o mejor de las células dendríticas (DC). Se ha descrito en numerosos experimentos que la utilización de una molécula híbrida CTLA4-Ig inducía tolerancia en ratones. Esta molécula se une a CD80/CD86 bloqueando su capacidad de activar CD28 un elemento fundamental en la activación de la producción de IL-2 por los linfocitos T. Los resultados de los experimentos con primates no humanos han sido menos esperanzadores y parecen indicar que en primates CTLA4-Ig debe considerarse más un inmunosupresor que un inductor de tolerancia, dado que deja de actuar en el momento en que cesa la terapia¹².

La esperanza se ha trasladado al bloqueo de la señal CD40< >CD40L(CD154) que parece si inducir tolerancia en primates¹².

Otra posibilidad de manipulación relacionada con las células dendríticas sería la posibilidad de interferir su maduración. Se sabe que existen por lo menos dos tipos de células dendríticas: unas abundantes en los tejidos, con escasa expresión de CD80/CD86 y HLA-II, y con poca capacidad para secretar IL-12 IL-6 y TNF α (llamadas DC inmaduras

o DC1); otras más abundantes en los órganos linfoides secundarios tienen alta expresión de CD80/CD86 y HLA-II y gran capacidad para secretar IL-12, IL-6 y TNF β (llamadas DC maduras o DC2). Las DC inmaduras inducen anergia mientras que las DC maduras inducen activación¹³. Lo más importante, sin embargo, es que las inmaduras pueden expandirse *in vitro* en cultivos con GM-CSF y TGF β . Las células así expandidas inducen tolerancia a injertos cardíacos¹⁴.

EQUILIBRIO TH1-TH2

Existen dos subtipos de linfocitos T colaboradores: TH1 (IL-2, IFN γ) que preferentemente colaborarían en la expansión clonal y la citotoxicidad celular y TH2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) más relacionados con la producción de inmunoglobulinas y con la memoria inmunológica. Según algunos autores existiría una regulación mutua entre ambas poblaciones: El IFN γ secretado por TH1 frenaría el desarrollo de TH2; y la IL-10 secretada por TH2 inhibiría el desarrollo de TH1⁵.

Existe un acuerdo mayoritario de que en ausencia de inmunosupresión el rechazo del órgano trasplantado es mediado por mecanismos que suponen la secreción de IL-2 e IFN γ es decir, interleucinas TH1 o inflamatorias. Aunque IL-7 e IL-15 podrían jugar también un papel importante.

En algunos modelos de tolerancia se ha descrito la predominancia de las interleucinas de tipo TH2 fundamentalmente IL-4 e IL-10. La hipótesis de que la respuesta TH2 se asocia a tolerancia del injerto tiene sin embargo algunos datos en contra⁵: 1) IL-10 y IL-4 están presentes en rechazo crónico. 2) Las proteínas de fusión IL-10/Fc no inducen tolerancia al injerto, produciéndose incluso una exacerbación de la respuesta de rechazo. 3) La administración de receptores solubles de IL-4 que disminuye la IL-4 disponible retrasa el rechazo. 4) La presencia mayoritaria de IL-4 en ratones sin IL-2 no produce tolerancia. 5) La administración de antagonistas de IL-12 que favorecen respuesta TH2 exacerbaban el rechazo cardíaco. De hecho datos obtenidos en trasplantes de ratones incapaces de secretar IL-2 e incluso IL-2 e IL4 se produce rechazo.

En conclusión podríamos decir que si bien es posible que en situaciones de tolerancia del injerto se encuentren más frecuentemente interleucinas secretadas por TH2, IL-4 e IL-10 ni una ni otra parecen definitivamente asociadas a la inducción de tolerancia y en todo caso podrían ir asociadas a una respuesta alérgica de baja intensidad⁵.

No debemos olvidar que el rechazo tiene componentes celulares pero también humorales y las interleucinas secretadas por TH2 son buenos activadores de la respuesta humoral.

LINFOCITOS REGULADORAS CD4+ CD25+

La timectomía de ratones neonatos, induce dos fenómenos paralelos por una parte autoinmunidad y por otra disminución en bazo de los linfocitos CD4+CD25+. Se ha postulado que esta subpoblación tendría un papel de control o regulación sobre otros linfocitos, posiblemente gracias a su producción de IL-10 y TGF β . Las CD4+ CD25+: inhiben la secreción de interleucinas la proliferación por parte de CD4+ y CD8+; aumentan la apoptosis de DC maduras; e inhiben la expresión de moléculas accesorias CD80/CD86 en las dendríticas inmaduras¹⁵.

Los linfocitos CD4+CD25+ se caracterizan porque además de expresar CTLA4 (CD152) expresan GITR un receptor de la familia del TNF-R inducible por corticoides que parece muy importante para su activación. El hallazgo que la transfusión de CD4+ CD25+ de un ratón tolerante a uno que no lo es, tiene la capacidad de inducir tolerancia en el receptor ha llevado a acuñar el concepto de «tolerancia infecciosa»¹⁵.

El hecho de que los linfocitos CD4+CD25+ actúen a través de mediadores antígeno inespecíficos como son IL-10 y TGF β tiene algunos inconvenientes y algunas ventajas. Entre los inconvenientes cabe citar la probabilidad de que procesos inflamatorios ajenos al injerto reviertan su efecto tolerogénico. Entre las ventajas estaría el hecho de que permitiría explicar la supresión vinculada («linked supresión») ⁶. Se llama supresión vinculada al fenómeno por el cual un linfocito activado en el contexto del HLA-II de la APC del receptor puede inducir tolerancia a antígenos presentados en el contexto tanto de HLA-I como HLA-II tanto de las APC del receptor como del donante.

Muy recientemente se ha descrito un síndrome autoinmune tanto en ratón como en humano ligado a una disminución de CD4+ CD25+ y a un defecto genético en el gen Foxp3 este gen y la proteína que regula, la «escurfina» podrían ser determinantes para el desarrollo de estas células^{16,17}.

LINFOCITOS CD8+ CD28-

El concepto de célula supresora que estuvo muy de moda en los años 80 cayó en desgracia en años posteriores siento un concepto «tabú» en las publi-

caciones inmunológicas. Sin embargo recientemente, en receptores de injertos cardíacos, se han descrito una subpoblación de linfocitos CD8+ CD28- que actuarían como linfocito supresor. Al parecer su efecto supresor es mediado a través de las células dendríticas, induciendo en ellas la expresión de las moléculas ILT3 e ILT4 mediante la interacción de TCR y HLA-I. La expresión de ILT3 e ILT4 convertiría a las células dendríticas en tolerogénicas con capacidad de inducir anergia en otros linfocitos CD4+^{8,18} este mecanismo tendría la ventaja de convertir en tolerogénicas solo aquellas APC que presentan aloantígenos y conferir con ello una cierta especificidad al proceso.

CÉLULAS NKT

Recientemente también se ha involucrado en la inducción de tolerancia a aloinjertos una subpoblación celular caracterizada por la expresión simultánea de TCR, IL-2R β y un receptor NK CD161, su mecanismo de actuación no está bien definido⁹. Las células NKT son muy abundantes en el hígado si realmente participan en la inducción de tolerancia podrían explicar el efecto tolerogénico del trasplante simultáneo de hígado sobre otros órganos¹⁹.

INMUNOSUPRESORES Y TOLERANCIA

Antes de terminar parece oportuno hacer alguna referencia a como el tratamiento inmunosupresor pueden condicionar adquisición de tolerancia: se ha descrito que tanto IL-2 como IFN γ además de participar en el rechazo son necesarios para que se pueda inducir tolerancia²⁰. Los datos experimentales no son muy claros pero podría suceder que los fármacos inhibidores de la calcineurina o de las señales de IL-2 interfirieran en la inducción de tolerancia.

Por otra parte si se confirma la función tolerogénica de linfocitos CD4+ CD25+ los tratamientos con monoclonales anti-CD25 podría interferir en este proceso.

El micofenolato mofetil por el contrario podría tener un efecto promotor de las células CD4+CD25+ al tiempo que, al igual que los corticoides, inhibiría la maduración de las células dendríticas ambos efectos posiblemente favorecerían la tolerancia.

EPÍLOGO

Los criterios de tolerancia entre humanos son realmente exigentes (tabla I). El sistema inmunitario es

un sistema versátil en el que la respuesta puede utilizar diferentes mecanismos, posiblemente la inducción de tolerancia requerirá también controlar mecanismos diferentes. Ejercer este control sobre diferentes mecanismos manteniendo intacta la respuesta a patógenos puede no ser un reto fácil. En cualquier caso va a ser necesario un conocimiento profundo de los mecanismos de funcionamiento del sistema inmunológico para abordar el problema con unas ciertas garantías de éxito. El inicio de numerosos protocolos en primates (o animales mayores) podría representar un salto cualitativo en la posible utilidad clínica de los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Owen RO. Immunogenetic consequences of vascular anastomosis between bovine twins. *Science* 102: 400, 1945.
2. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Acquired immunological tolerance to foreign cells. *Nature* 172: 603, 1953.
3. Monaco AP. Chimerism in organ transplantation: conflicting experiments and clinical observations. *Transplantation* 75(9 Suppl): 13S-16S, 2003.
4. De Pauw L, Toungouz M, Goldman M. Infusion of donor-derived hematopoietic stem cells in organ transplantation: clinical data. *Transplantation* 75 (Supl. 9): 46S-49S, 2003.
5. Strom TB, Roy-Chaudhury P, Manfro R, Zheng XX, Nickerson PW, Wood K, Bushell A. The Th1/Th2 paradigm and the allograft response. *Curr Opin Immunol* 8 (5): 688-93, 1996.
6. Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol* 3 (3): 199-210, 2003.
7. Trani J, Moore DJ, Jarrett BP, Markmann JW, Lee MK, Singer A, Lian MM, Tran B, Caton AJ, Markmann JF. CD25+ immunoregulatory CD4 T cells mediate acquired central transplantation tolerance. *J Immunol* 170 (1): 279-86, 2003.
8. Chang CC, Ciubotariu R, Manavalan JS, Yuan J, Colovai AI, Piazza F, Lederman S, Colonna M, Cortesini R, Dalla-Favera R, Suciuc-Foca N. Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nat Immunol* 3 (3): 237-43, 2002.
9. Seino KI, Fukao K, Muramoto K, Yanagisawa K, Takada Y, Kakuta S, Iwakura Y, Van Kaer L, Takeda K, Nakayama T, Taniguchi M, Bashuda H, Yagita H, Okumura K. Requirement for natural killer T (NKT) cells in the induction of allograft tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (5): 2577-81, 2001.
10. Barber WH, Mankin JA, Laskow DA, Deierhoi MH, Julian BA, Curtis JJ, Diethelm AG. Long-term results of a controlled prospective study with transfusion of donor-specific bone marrow in 57 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 51(1): 70-5, 1991.
11. Ciancio G, Miller J, García-Morales RO, Carreno M, Burke GW 3rd, Roth D, Kupin W, Tzakis AG, Ricordi C, Rosen A, Fuller L, Esquenazi V. Six-year clinical effect of donor bone marrow infusions in renal transplant patients. *Transplantation* 71 (7): 827-35, 2001.
12. Yamada A, Sayegh MH. The CD154-CD40 costimulatory pathway in transplantation. *Transplantation* 73 (1 Supl.): S36-9, 2002.
13. Coates PT, Colvin BL, Kaneko K, Taner T, Thomson AW. Pharmacologic, biologic, and genetic engineering approaches to potentiation of donor-derived dendritic cell tolerogenicity. *Transplantation* 15; 75 (9 Supl.): 32S-36S, 2003.

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE INDUCCIÓN DE TOLERANCIA A ALOINJERTOS

14. Hirano A, Luke PP, Specht SM, Fraser MO, Takayama T, Lu L, Hoffman R, Thomson AW, Jordan ML. Graft hyporeactivity induced by immature donor-derived dendritic cells. *Transpl Immunol* 8 (3): 161-8, 2000.
15. Lechler RI, Garden OA, Turka LA. The complementary roles of deletion and regulation in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol* 3 (2): 147-58, 2003. Review.
16. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol* 4 (4): 330-6, 2003.
17. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 299 (5609): 1057-61, 2003.
18. Suciú-Foca N, Manavalan JS, Cortesini R. Generation and function of antigen-specific suppressor and regulatory T cells. *Transpl Immunol* 11 (3-4): 235-44, 2003.
19. Crispe IN. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol* 3 (1): 51-62, 2003.
20. Lagaraine C, Lebranchu Y. Effects of immunosuppressive drugs on dendritic cells and tolerance induction. *Transplantation* 75 (9 Supl.): 37S-42S, 2003.



FUNDACION RENAL

ÍÑIGO ALVAREZ DE TOLEDO

BAJO EL PATROCINIO DE SU MAJESTAD LA REINA SE CONVOCA

EL PREMIO ÍÑIGO ÁLVAREZ DE TOLEDO A LA INVESTIGACIÓN BÁSICA O EXPERIMENTAL EN NEFROLOGÍA

XVI EDICIÓN - AÑO 2004

1.^a * Podrán optar al premio los trabajos que resuman investigaciones básicas o experimentales para el mejor conocimiento de la morfología y fisiología normal del riñón, y sobre la etiología, patogenia, fisiopatología o tratamiento de sus alteraciones patológicas. Deberán ser presentados en forma original, formalmente por primera vez en público y por escrito para el premio al que concurren, no haber sido publicados y la actividad investigadora que describan deberá haberse desarrollado con anterioridad a la fecha de publicación de la convocatoria.

* Los escritos tendrán una extensión limitada en su conjunto (con bibliografía, figuras, etc.) a un máximo de cincuenta páginas. Deberán presentarse redactados en español (castellano) o en inglés, o en caso de estar redactados en otra lengua deberán acompañarse de la correspondiente traducción al castellano, mecanografiados a doble espacio por una sola cara en hojas tamaño DIN A-4, y deberá remitirse el original con diez copias, incluyendo las figuras, ilustraciones, tablas y bibliografía.

* Los trabajos se ajustarán en su presentación al siguiente orden: 1.- Título / 2.- Autor o autores (nombre, dos apellidos y NIF de cada autor. Además, deberá constar el domicilio fiscal y el teléfono de contacto del autor/es o principal/es responsable/s del grupo de trabajo que cobraría/n el premio en caso de resultar premiado el trabajo) / 3.- Centro donde se ha realizado / 4.- Resumen (alrededor de 300 palabras) en español (castellano) y en inglés / 5.- Introducción / 6.- Material y método / 7.- Resultados / 8.- Comentarios / 9.- Conclusiones / 10.- Bibliografía.

* Las citas bibliográficas serán numeradas y estarán agrupadas al final del trabajo por orden alfabético de autores o por aparición en el texto. En todos los casos deberá hacerse mención completa de los autores (apellidos e iniciales) e identificarse claramente la publicación y la parte de la misma que se cita (título completo del libro y del capítulo -o de la revista en su caso-, citando número y fecha, año de edición, volumen, página, etc.).

* Los trabajos que incluyan datos o determinaciones de pacientes deberán haber sido aprobados por el Comité Ético que corresponda.

2.^a Los concursantes deberán ser Licenciados o Doctores, u ostentar cualquier otro título universitario de grado superior, en Medicina y Cirugía, Veterinaria, Farmacia, Ciencias Biológicas o cualquier otra disciplina universitaria relacionada con las cuestiones objeto de esta convocatoria. Deberán ser residentes en España y haber realizado sus trabajos en territorio español.

DOTACIÓN

3.^a Este premio a la investigación BÁSICA está dotado con la cantidad de **DOCE MIL (12.000) EUROS**. Se otorgará el premio al trabajo que haya obtenido mayor número de votos. Excepcionalmente, el Jurado podrá decidir por mayoría otorgar el premio, «ex-aequo», a más de un trabajo, en cuyo caso la dotación del premio se dividiría a partes iguales entre los trabajos premiados; o, por mayoría de dos tercios, podrá declarar desierto el premio. En todo caso, si el Jurado lo considerara oportuno por la elevada calidad o mérito de algún otro de los trabajos presentados, podrá recomendar a la Fundación Renal la concesión excepcional de uno o más accésits, dotados con un premio económico menor o de carácter simbólico, que sería determinado discrecionalmente por la Fundación.

DIFUSIÓN

4.^a La Fundación Renal «Íñigo Álvarez de Toledo» tendrá derecho a difundir los trabajos presentados y se reserva expresamente el

derecho de difusión sobre los que hayan merecido premio o accésit, sin que esto suponga cesión o limitación de los derechos de propiedad sobre las obras premiadas, incluidos los derivados de la propiedad intelectual o industrial.

JURADO

5.^a La composición del Jurado que evaluará los trabajos presentados y decidirá la concesión del premio es pública y se facilitará por la Fundación a cualquier interesado.

PRESENTACIÓN

6.^a Los premiados de los tres años anteriores en esta misma categoría de los Premios Íñigo Álvarez de Toledo no podrán optar al premio en esta edición, ni podrán hacerlo quienes, a juicio de la comisión de admisión, formaran parte de su grupo de trabajo o estuvieran directamente vinculados al mismo. La Fundación no someterá al Jurado los trabajos presentados en los que, a juicio de la comisión de admisión, se diera esta circunstancia. Los accésits no tendrán a estos efectos consideración de premio.

La comisión de admisión podrá resolver que un trabajo no reúna las condiciones necesarias para presentarse a esta categoría, pero sí para presentarse al Premio a la Investigación Clínica o Aplicada. En este último caso, la Fundación comunicará al autor/es o principal/es responsable/s la decisión de la comisión de admisión para que en el plazo de tres días hábiles puedan oponerse a ella y retirar el trabajo. Si en el plazo citado no se recibiera en la sede de la Fundación Renal oposición a la decisión de la comisión de admisión, el trabajo pasará a optar al Premio a la Investigación Clínica o Aplicada.

CONCESIÓN

7.^a Los trabajos habrán de presentarse en sobre cerrado, en el que consten tema y autor, bajo la mención «Premios Íñigo Álvarez de Toledo 2004» y la indicación del Premio al que concurre (a la Investigación Básica). Sólo se admitirán los trabajos que hayan sido recibidos en la sede de la Fundación Renal, c/ José Abascal nº 42, de Madrid (28003), antes de las quince horas del día uno de julio de 2004. Si se recibiera algún trabajo después de cerrado el plazo de admisión, se devolvería a su remitente sin más trámite.

ENTREGA DEL PREMIO

8.^a La decisión del Jurado se adoptará en todo caso antes del final de septiembre de 2004, se hará pública de forma inmediata y se comunicará a los participantes en el plazo más breve posible. Esta decisión del Jurado es discrecional y sólo responde al criterio personal de sus componentes, por lo que únicamente será apelable, ante el Patronato de la Fundación, si vulnerara alguna de las disposiciones contenidas en estas bases, en perjuicio objetivo de alguno de los trabajos presentados, y se acreditara así fehacientemente. El Jurado se disolverá después de dar cuenta de su actuación a la Comisión Permanente del Patronato de la Fundación Renal a través del Secretario del Jurado.

9.^a El premio será entregado al autor del trabajo premiado, o si fuera obra de un equipo al autor/es principal/es del mismo, en Sesión solemne del Patronato de la Fundación.

10.^a La participación en el presente Concurso lleva implícita la aceptación de estas bases.

En Madrid, a dos de enero de 2004

* * * * *

INFORMACIÓN: C/ José Abascal, 42-1.º izda. 28003 Madrid
Teléfonos 91 448 71 00 / 91 448 71 04 - Fax 91 445 85 33
e-mail: friat@friat.es - www.friat.es



BAJO EL PATROCINIO DE SU MAJESTAD LA REINA SE CONVOCA

EL PREMIO ÍÑIGO ÁLVAREZ DE TOLEDO A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA O APLICADA EN NEFROLOGÍA

XVI EDICIÓN - AÑO 2004



FUNDACION RENAL
ÍÑIGO ALVAREZ DE TOLEDO

REQUISITOS

- 1ª * Podrán optar al premio los trabajos que describan investigaciones clínicas o aplicadas para el mejor conocimiento y tratamiento de las patologías propias del riñón o asociadas a las funciones renales. Deberán ser originales, ser presentados formalmente por primera vez para el premio al que concurren, y la actividad investigadora que describan deberá haberse desarrollado con anterioridad a la fecha de publicación de la convocatoria.
- * Los escritos tendrán una extensión limitada en su conjunto (con bibliografía, figuras, etc.) a un máximo de cincuenta páginas. Deberán presentarse en español (castellano) o en inglés, o en caso de estar redactados en otra lengua deberán acompañarse de la correspondiente traducción al castellano.
- * Se admitirán, además de trabajos inéditos, trabajos presentados a otros premios durante el año 2003 o publicados durante ese mismo año en revistas científicas de cualquier nacionalidad.
- * Los trabajos, cuando se trate de trabajos publicados, deberán presentarse mediante separata de la publicación. Deberá remitirse un original de la revista, una separata y diez copias de la misma. Si se tratara de un trabajo inédito o presentado a otro premio y no publicado, deberán presentarse diez copias del mismo.
- * Los trabajos se ajustarán en su presentación al siguiente orden: 1.- Título / 2.- Autor o autores (nombre, dos apellidos y NIF de cada autor. Además, deberá constar el domicilio fiscal y el teléfono de contacto del autor/es o principal/es responsable/s del grupo de trabajo que cobrará/n el premio en caso de resultar premiado el trabajo).
- * Los trabajos que incluyan datos o determinaciones de pacientes deberán haber sido aprobados por el Comité Ético que corresponda.
- 2ª Los concursantes deberán ser Licenciados o Doctores, u ostentar cualquier otro título universitario de grado superior, en Medicina y Cirugía, Veterinaria, Farmacia, Ciencias Biológicas o cualquier otra disciplina universitaria relacionada con las cuestiones objeto de esta convocatoria. Deberán ser residentes en España y haber realizado sus trabajos en territorio español.

DOTACIÓN

- 3ª Este premio a la investigación CLÍNICA está dotado con la cantidad de **DOCE MIL (12.000) EUROS**. Se otorgará el premio al trabajo que haya obtenido mayor número de votos. Excepcionalmente, el Jurado podrá decidir por mayoría otorgar el premio, "ex-aequo", a más de un trabajo, en cuyo caso la dotación del premio se dividirá a partes iguales entre los trabajos premiados; o, por mayoría de dos tercios, podrá declarar desierto el premio. En todo caso, si el Jurado lo considerara oportuno por la elevada calidad o mérito de algún otro de los trabajos presentados, podrá recomendar a la Fundación Renal la concesión excepcional de uno o más accésits, dotados con un premio económico menor o de carácter simbólico, que sería determinado discrecionalmente por la Fundación.

DIFUSIÓN

- 4ª La Fundación Renal "Íñigo Álvarez de Toledo" tendrá derecho a difundir los trabajos presentados y se reserva expresamente el derecho de difusión sobre los que hayan merecido premio o accésit, sin que esto suponga cesión o limitación de los derechos de propiedad sobre las obras premiadas, incluidos los derivados de la propiedad intelectual o industrial.

JURADO

- 5ª La composición del Jurado que evaluará los trabajos presentados y decidirá la concesión del premio es pública y se facilitará por la Fundación a cualquier interesado.

PRESENTACIÓN

- 6ª Los premiados de los tres años anteriores en esta misma categoría de los Premios Íñigo Álvarez de Toledo no podrán optar al Premio en esta edición, ni podrán hacerlo quienes, a juicio de la comisión de admisión, formaran parte de su grupo de trabajo o estuvieran directamente vinculados al mismo. La Fundación no someterá al Jurado los trabajos presentados en los que, a juicio de la comisión de admisión, se diera esta circunstancia. Los accésits no tendrán a estos efectos consideración de premio.
- La comisión de admisión podrá resolver que un trabajo no reúna las condiciones necesarias para presentarse a esta categoría, pero sí para presentarse al Premio a la Investigación Básica o Experimental. En este último caso, la Fundación comunicará al autor/es o principal/es responsable/s la decisión de la comisión de admisión para que en el plazo de tres días hábiles puedan oponerse a ella y retirar el trabajo. Si en el plazo citado no se recibiera en la sede de la Fundación Renal oposición a la decisión de la comisión de admisión, el trabajo pasará a optar al Premio a la Investigación Básica o Experimental.

CONCESIÓN

- 7ª Los trabajos habrán de presentarse en sobre cerrado, en el que consten el tema y el autor, bajo la mención "Premios Íñigo Álvarez de Toledo 2004" y la indicación del Premio al que concurre (a la Investigación Clínica). Sólo se admitirán los trabajos que hayan sido recibidos en la sede de la Fundación Renal, c/ José Abascal nº 42, de Madrid (28003), antes de las quince horas del día uno de julio de 2004. Si se recibiera algún trabajo después de cerrado el plazo de admisión, se devolvería a su remitente sin más trámite.

ENTREGA DEL PREMIO

- 8ª La decisión del Jurado se adoptará en todo caso antes del final de septiembre de 2004, se hará pública de forma inmediata y se comunicará a los participantes en el plazo más breve posible. Esta decisión del Jurado es discrecional y sólo responde al criterio personal de sus componentes, por lo que únicamente será apelable, ante el Patronato de la Fundación, si vulnerara alguna de las disposiciones contenidas en estas bases, en perjuicio objetivo de alguno de los trabajos presentados, y se acreditara así fehacientemente. El Jurado se disolverá después de dar cuenta de su actuación a la Comisión Permanente del Patronato de la Fundación Renal a través del Secretario del Jurado.
- 9ª El premio será entregado al autor del trabajo premiado, o si fuera obra de un equipo al autor/es principal/es del mismo, en Sesión solemne del Patronato de la Fundación.
- 10ª La participación en el presente Concurso lleva implícita la aceptación de estas bases.

En Madrid, a dos de enero de 2004

* * * * *

INFORMACIÓN: C/ José Abascal, 42-1.º izda. 28003 Madrid
Teléfonos 91 448 71 00 / 91 448 71 04 - Fax 91 445 85 33
e-mail: friat@fria.es - www.fria.es



FUNDACION RENAL

ÍÑIGO ALVAREZ DE TOLEDO

BAJO EL PATROCINIO DE SU MAJESTAD LA REINA SE CONVOCA

EL PREMIO ÍÑIGO ÁLVAREZ DE TOLEDO A LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMERÍA NEFROLÓGICA

IV EDICIÓN - AÑO 2004

REQUISITOS

1ª * Podrán optar al premio los trabajos que describan investigaciones en enfermería nefrológica encaminadas a mejorar la calidad asistencial de los pacientes renales, cuyas características hagan posible su aplicación práctica en las unidades donde desarrollan su labor los profesionales de enfermería nefrológica. Deberán ser originales, ser presentados formalmente por primera vez para el premio al que concurren, y la actividad investigadora que describan deberá haberse desarrollado con anterioridad a la fecha de publicación de la convocatoria.

* Los escritos tendrán una extensión limitada en su conjunto (con bibliografía, figuras, etc.) a un máximo de cincuenta páginas. Deberán presentarse en español (castellano) o en inglés, o en caso de estar redactados en otra lengua deberán acompañarse de la correspondiente traducción al castellano.

* Se admitirán, además de trabajos inéditos, trabajos presentados a otros premios durante el año 2003 o publicados durante ese mismo año en revistas científicas de cualquier nacionalidad.

* Los trabajos, cuando se trate de trabajos publicados, deberán presentarse mediante separata de la publicación. Deberá remitirse un original de la revista, una separata y diez copias de la misma. Si se tratara de un trabajo inédito o presentado a otro premio y no publicado, deberán presentarse diez copias del mismo.

* Los trabajos se ajustarán en su presentación al siguiente orden: 1.- Título / 2.- Autor o autores (nombre, dos apellidos, NIF de cada autor y lugar de trabajo. Además, deberá constar el domicilio fiscal y el teléfono de contacto del autor/es o principal/es responsable/s del grupo de trabajo que cobraría/n el premio en caso de resultar premiado el trabajo) / 3.- Introducción y objetivos / 4.- Material y metodología / 5.- Resultados / 6.- Discusión / 7.- Conclusiones / 8.- Bibliografía. Las referencias bibliográficas seguirán las normas de uniformidad de Vancouver y deberán ser numeradas en el texto según se citan. Se dará más relevancia a las reseñas pertenecientes a equipos o profesionales de enfermería nefrológica.

* Los trabajos que incluyan datos o determinaciones de pacientes deberán haber sido aprobados por el Comité Ético que corresponda.

2ª Los concursantes podrán serlo a título individual o colectivo. Deberán estar en posesión de un título oficial de enfermería, ser residentes en España y haber realizado sus trabajos en territorio español.

DOTACIÓN

3ª Este premio a la investigación en ENFERMERÍA NEFROLÓGICA está dotado con la cantidad de **TRES MIL (3.000) EUROS**. Se otorgará el premio al trabajo que haya obtenido mayor número de votos. Excepcionalmente, el Jurado podrá decidir por mayoría otorgar el premio, "ex-aequo", a más de un trabajo, en cuyo caso la dotación del premio se dividiría a partes iguales entre los trabajos premiados; o, por mayoría de dos tercios, podrá declarar desierto el premio. En todo caso, si el Jurado lo considerara oportuno por la elevada calidad o mérito de algún otro de los trabajos presentados, podrá recomendar a la

Fundación Renal la concesión excepcional de uno o más accésits, dotados con un premio económico menor o de carácter simbólico, que sería determinado discrecionalmente por la Fundación.

DIFUSIÓN

4ª La Fundación Renal "Íñigo Álvarez de Toledo" tendrá derecho a difundir los trabajos presentados y se reserva expresamente el derecho de difusión sobre los que hayan merecido premio o accésit, sin que esto suponga cesión o limitación de los derechos de propiedad sobre las obras premiadas, incluidos los derivados de la propiedad intelectual o industrial.

JURADO

5ª La composición del Jurado que evaluará los trabajos presentados y decidirá la concesión del premio es pública y se facilitará por la Fundación a cualquier interesado. El Jurado será designado por la Fundación Renal, aunque al menos uno de sus miembros lo será a propuesta de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica.

PRESENTACIÓN

6ª Los trabajos habrán de presentarse en sobre cerrado, en el que consten el tema y el autor, bajo la mención "Premio Íñigo Álvarez de Toledo 2004 a la Investigación en Enfermería Nefrológica". Sólo se admitirán los trabajos que hayan sido recibidos en la sede de la Fundación Renal, c/ José Abascal nº 42, de Madrid (28003), antes de las quince horas del día uno de julio de 2004. Si se recibiera algún trabajo después de cerrado el plazo de admisión, se devolvería a su remitente sin más trámite.

CONCESIÓN

7ª La decisión del Jurado se adoptará en todo caso antes del final de septiembre de 2004, se hará pública de forma inmediata y se comunicará a los participantes en el plazo más breve posible. Esta decisión del Jurado es discrecional y sólo responde al criterio personal de sus componentes, por lo que únicamente será apelable, ante el Patronato de la Fundación, si vulnerara alguna de las disposiciones contenidas en estas bases, en perjuicio objetivo de alguno de los trabajos presentados, y se acreditara así fehacientemente. El Jurado se disolverá después de dar cuenta de su actuación a la Comisión Permanente del Patronato de la Fundación Renal a través del Secretario del Jurado.

ENTREGA DEL PREMIO

8ª El premio será entregado al autor del trabajo premiado, o si fuera obra de un equipo al autor/es principal/es del mismo, en Sesión solemne del Patronato de la Fundación.

9ª La participación en el presente Concurso lleva implícita la aceptación de estas bases.

En Madrid, a dos de enero de 2004

* * * * *

INFORMACIÓN: C/ José Abascal, 42-1.º izda. 28003 Madrid
Teléfonos 91 448 71 00 / 91 448 71 04 - Fax 91 445 85 33
e-mail: friat@friat.es - www.friat.es