

AVANCES EN LA INMUNOLOGÍA DE LOS TRASPLANTES

ADVANCES IN IMMUNOLOGY OF TRANSPLANTS

*Franklin Torres Jiménez**

RESUMEN

El trasplante es el proceso de injertar células o tejidos de una persona (donante) en otra (receptor), con el propósito de reemplazar tejidos u órganos que han perdido su función biológica. Un inconveniente de esta práctica es el rechazo inmunológico del órgano trasplantado debido a las diferencias genéticas y fenotípicas entre el donante y el receptor (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, complejo menor de histocompatibilidad y antígenos del sistema ABO). Existen medicamentos que tienen como función impedir el rechazo de injertos; sin embargo, el uso prolongado de estos genera inmunosupresión inespecífica, predisponiendo al desarrollo de infecciones por microbios oportunistas y neoplasias. Los nuevos avances en la medicina del trasplante han permitido el desarrollo de fármacos más específicos, e incluso, nuevas estrategias para inducir tolerancia en el paciente trasplantado. Bajo esta perspectiva se desarrolló la presente revisión bibliográfica, con el objetivo de suministrar nuevos conocimientos relacionados con la inmunología de los trasplantes.

Palabras clave: Trasplante, Complejo mayor de histocompatibilidad, Rechazo, Tolerancia.

ABSTRACT

Transplantation is the process of grafting cells or tissues from one person (donor) to another (recipient), in order to replace tissues or organs that have lost their biological function. One of the drawbacks in the success of this practice is the immune rejection of the organ transplanted, due to genetic and phenotypic differences that exist between the donor and the recipient (molecules of the major histocompatibility complex, complex minor histocompatibility antigens in the system and ABO). There are medications that have the function of preventing the rejection of grafts. However, prolonged use of these creates immunosuppression nonspecific, predispose to the development of infection by opportunistic microbes and neoplasms. New advances in transplant medicine have allowed the development of more specific drugs, and even new strategies to induce tolerance in transplant patients. Under this perspective, this bibliographic review was developed, with the objective of providing new knowledge related to Immunology of transplants.

Keywords: Transplant, Major histocompatibility complex, Rejection, Tolerance.

Recibido: Noviembre 11 de 2010

Aceptado: Junio 1 de 2011

* Bacteriólogo – MSc. Inmunología, Centro de Investigaciones Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. ftorres@unilibrebaq.edu.co, franklintj654@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El trasplante consiste en el proceso de injertar células o tejidos de una persona (donante) en otra (receptor), con el propósito de reemplazar tejidos u órganos que han perdido su función biológica. Uno de los principales problemas asociados con la medicina del trasplante es que el receptor acepte o tolere el órgano trasplantado, es decir, que no reconozca como extrañas aquellas células injertadas. Hoy en día se sabe que de manera natural es imposible que un paciente trasplantado acepte tal procedimiento, debido a las diferencias genéticas y fenotípicas que existen entre el donante y el receptor, las cuales radican principalmente entre las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), complejo menor de histocompatibilidad y antígenos del sistema ABO (1).

Actualmente se dispone de una gran variedad de medicamentos que tienen como función impedir el rechazo de injertos (2, 3). Sin embargo, los tratamientos con este tipo de fármacos, durante un periodo prolongado, generan inmunosupresión inespecífica, lo cual predispone a que el paciente trasplantado genere una inmunodeficiencia secundaria o adquirida (latrogénica) desarrollando de manera recurrente tanto infecciones por microorganismos oportunistas como tumores o neoplasias.

Los nuevos avances en medicina han permitido el desarrollo de nuevos fármacos, más específicos e incluso, nuevas estrategias para inducir en el paciente trasplantado tolerancia, de manera que acepte el injerto sin inducir inmunosupresión (4). Bajo esta perspectiva se desarrollará la presente revisión bibliográfica, con el objetivo de suministrar nuevos conocimientos relacionados con la inmunología de los trasplantes.

A pesar de que la idea de sustitución de órganos enfermos de un individuo por órganos sanos de otro es muy antigua, no ha sido posible su realización con éxito hasta fechas relativamente recientes. Todo órgano trasplantado de un individuo a otro era sistemáticamente destruido por el sistema inmune del receptor, razón por la cual muchos enfermos han muerto sin posibilidad de ser trasplantados.

Actualmente la mayor parte de estos problemas se ha solucionado y se están practicando con éxito diversos tipos de trasplantes, entre los que destacan, por su interés clínico, los de riñón, hígado, páncreas, corazón, pulmón y médula ósea (5). De este modo, hoy en día existen más de cientos de miles de personas que viven gracias al trasplante del que han sido objeto. Sin embargo queda mucho por hacer para conseguir con pleno éxito la tolerancia a estos.

Inmunología básica del trasplante

El correcto manejo de los inmunosupresores, que hoy en día se emplean en los trasplantes, exige comprender sus distintos mecanismos de acción, para lo cual hay que conocer la compleja organización y funcionamiento del sistema inmunológico (6). Este tiene por finalidad fundamental proteger a nuestro organismo de toda sustancia extraña para él, para lo cual debe ser capaz de distinguir entre lo propio y lo extraño y de eliminar la sustancia considerada como ajena.

Tras largos años de investigación se sabe que todas la células nucleadas poseen unos marcadores de superficie que son reconocidos como extraños al inocularse o trasplantarse de un individuo a otro (7). Estos marcadores reciben el nombre de antígenos (Ag) de histocompatibilidad o antígenos de trasplante y proporcionan a los tejidos de cada indi-

viduo unas características únicas que lo diferencian de los demás.

Tres grupos de antígenos expresados en las membranas celulares, están implicados en los mecanismos inmunológicos del rechazo:

- **Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH):** Son los más poderosos en cuanto a la definición de la histocompatibilidad y se expresan a partir de una región del cromosoma 6 denominada CMH (8). En el hombre, los marcadores generados por la región CMH se estudiaron en los leucocitos y por eso se denominan antígenos de leucocitos humanos (HLA, del inglés *human leucocyte antigen*). Los genes ubicados en la región CMH se dividen en clases I, II y III. Las CMH-I se encuentran en la superficie de casi todas las células nucleadas, en tanto que las CMH-II son encontradas solamente en las células presentadoras de antígenos (CPA) del sistema inmunológico (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas).
- **Antígenos menores de histocompatibilidad:** Se trata de moléculas alélicas que establecen diferencias entre individuos con un CMH muy parecido. Se trata fundamentalmente de Ag expresados en los endotelios y monocitos del donante. La respuesta inmunitaria que producen es muy similar a la surgida frente a Ag extraño. El papel de estos antígenos es variable según el órgano trasplantado (9).
Cuando se efectúa un trasplante se están introduciendo en el receptor células de donante con Ag de histocompatibilidad distintos a los del receptor. Las CPA del órgano donado, muy probablemente células dendríticas, presentan sus CMH-II junto con los péptidos antigénicos correspondientes y ello es reconocido como extraño por los linfocitos T CD4+ del receptor,

que continuamente están circulando por el organismo. Hay también evidencia de que las propias CPA del huésped pueden procesar Ag del donante y presentarlo con sus propias CMH-II e incluso de que las células T pueden reconocer directamente las CMH-I y CMH-II extrañas (10).

- **Antígenos de los grupos sanguíneos:** Los antígenos de los grupos eritrocitarios ABO son también unos potentes Ag de trasplante. Su importancia radica en su ubicación en los endotelios vasculares de diversos órganos. Si se trasplanta un órgano a un individuo ABO incompatible, los Ac naturales (isoaglutininas anti A y/o anti B) del receptor, producen una lesión en el endotelio del órgano trasplantado que conduce al rechazo (11).

Rechazo del injerto

Un órgano trasplantado es considerado por el organismo humano como extraño. De este modo, produce una intensa respuesta inmunitaria contra el nuevo órgano intentando rechazarlo.

Se pueden producir tres formas de rechazo: Rechazo hiperagudo, rechazo agudo y rechazo crónico. Cada uno de ellos respaldado por un tipo de respuesta inmunológica diferente, en cuanto al tiempo o rapidez con que aparecen las manifestaciones clínicas (12).

- **Rechazo hiperagudo:** Se produce en el plazo de minutos a horas después del restablecimiento de la circulación sanguínea en el injerto y es causado por anticuerpos preexistentes. Actualmente es raro, debido a la selección de tejidos y a las pruebas sanguíneas cruzadas que se realizan para valorar la compatibilidad de un órgano. Sin embargo, este tipo de rechazo es común cuando se utilizan injertos provenientes de una especie diferente (xenotrasplante), mujeres

múltiparas o retrasplante tras fallo del injerto (13).

- **Rechazo agudo:** Se produce habitualmente durante los primeros meses después del trasplante y es bastante habitual. Después de un año del trasplante, el rechazo agudo es menos frecuente. Se puede sospechar este tipo de rechazo cuando existe un deterioro agudo de la función del órgano trasplantado. La confirmación del diagnóstico de rechazo agudo se realiza mediante biopsia del órgano afectado (14). Puede estar asociado con una inmunosupresión muy baja o con enfermedades que provocan inflamación del órgano. El rechazo agudo es uno de los factores primarios de riesgo de rechazo crónico, pero frecuentemente se puede tratar con las modernas estrategias de inmunosupresión.
- **Rechazo crónico:** Es la fase en que la función de un órgano trasplantado está crónicamente deteriorada y finalmente puede producirse la pérdida del injerto. Evoluciona gradualmente durante meses o años. Entre las muchas causas posibles, está la lesión producida durante episodios previos “reversibles” de rechazo agudo. Se caracteriza por una remodelación de los tejidos (cicatriz del órgano y pérdida de su función). Los anticuerpos y los linfocitos T probablemente tienen un papel importante en el desarrollo de rechazo crónico (15).

Si bien no existen actualmente opciones inmunosupresoras para ‘tratar’ el rechazo crónico, las modernas estrategias de optimización del uso de los inmunosupresores y las combinaciones entre ellos están encaminadas a disminuir la tasa de rechazo crónico entre la población trasplantada. No obstante, otra opción terapéutica utilizada actualmente es la de considerar la posibilidad de un nuevo trasplante, comenzando de nuevo todo el proceso.

Inmunosupresión inespecífica para prevenir el rechazo

El continuo avance en este tipo de fármacos ha logrado que el trasplante de órganos se convierta en la terapia rutinaria y altamente eficaz que es hoy en día. Sin embargo, el grado de inmunosupresión necesario para la supervivencia eficaz a largo plazo de cualquier injerto varía en cada persona. De tal manera que el uso de dosis altas de inmunosupresores da lugar a efectos secundarios considerables, como por ejemplo: incapacidad para controlar la infección (sepsis), aparición de tumores malignos, entre otros. En la actualidad se usan los siguientes fármacos: ciclosporina, corticoesteroides, azatioprina, tacrólimo, rapamicina, micofenolato mofetil, anticuerpos anti-CD3 y anticuerpos policlonales anti-linfocitos T (16).

La ciclosporina y el tacrólimo bloquean la transcripción del gen que codifica para la IL-2, por parte de los LT-CD4⁺-h1. Estos fármacos se unen a la calcineurina en el citoplasma, de manera que interfieren en el estímulo activador del gen de la IL-2 en el núcleo (17). La rapamicina inhibe una etapa posterior al aumento de la transcripción del gen de la IL-2, con lo que su efecto es sinérgico con el tacrólimo o la ciclosporina (18). Los corticoesteroides son antiinflamatorios inespecíficos, estos probablemente inhiben el rechazo al interferir en el proceso de presentación antigénica (19).

La azatioprina, un antimetabolito, es un análogo de la 6-mercaptopurina. Actúa mediante la inhibición del metabolismo de la purina y, por tanto, mediante el bloqueo de la división celular y expansión clonal de las células activadas (20). En los humanos, los anticuerpos anti-CD3 eliminan de forma transitoria la actividad de todos los LT-CD3⁺, sin embargo se ha demostrado que los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento no responden satisfacto-

riamente, debido a que el monoclonal (anti-CD3+) es murino, generando inmunización en el paciente (21).

El suero antilinfocitario se obtiene mediante la inmunización de animales con linfocitos T o timocitos. Estos agentes biológicos son anticuerpos (Ac) dirigidos contra las distintas estructuras expresadas en la superficie de los linfocitos. Inicialmente se obtuvieron anticuerpos policlonales antilinfocitos, para lo cual se inyectaban esplenocitos, timocitos o linfocitos periféricos a conejos, ratones o caballos; estos animales desarrollaban una respuesta inmune de Ac (humoral) y se les extraía el suero del que se separaba la fracción globulínica extrayendo los Ac frente a hematíes, plaquetas, neutrófilos entre otros (22). De forma, que el producto final llevaba Ac antilinfocitos o antitimocitos que era lo que se inyectaba al receptor de un trasplante.

Inmunosupresión específica (o dirigida) para prevenir el rechazo

Los anticuerpos monoclonales (AcMo), por el contrario, presentan dianas perfectamente definidas. La disponibilidad de AcMo contra antígenos de membrana permitió superar el inconveniente que poseían los sueros antilinfocitarios de reaccionar contra todos los linfocitos y, a menudo, también contra otros elementos hemáticos debido a la reactividad cruzada. Estos Ac se producen inmunizando en primer lugar a un ratón con linfocitos humanos y a continuación se aíslan los linfocitos B del ratón, clonándolos y seleccionando el clon productor de los Ac que se desea, el cual se hibrida con una línea celular inmortal, como la del mieloma humano (23).

El hibridoma obtenido se clona para producir grandes cantidades de Ac monoclonales antilinfocito. Con esta tecnología se han desarrollado Ac mono-

clonales frente a moléculas clave de la superficie de los linfocitos T; el más usado, es el Ac anti-CD3 u OKT3, el cual se une al CD3 internalizándolo o modulándolo de manera que no se puede transmitir la señal de reconocimiento del Ag (24). Otras moléculas utilizadas como dianas son el receptor de la IL-2 (IL-2R) expresado en las células T activadas; los Ac anti-IL-2R al inactivar estos receptores, impiden la proliferación y diferenciación linfocitaria (25).

Las cadenas α y β del TCR son los blancos de los nuevos Ac monoclonales BMA031 y T10B9, que han mostrado tanta eficacia como OKT3 y con menos complicaciones infecciosas (26). También han sido usadas como dianas algunas moléculas de adhesión como la ICAM-1; los Ac anti-ICAM-1 alteran estas moléculas y se impide una buena coaptación entre CPA y linfocito T que se traduce en un no reconocimiento del Ag. Se han empleado también Ac anti-CD4, los OKT4, con buenos resultados (27). Virtualmente, pueden producirse Ac monoclonales contra cualquier estructura presente en la membrana de los linfocitos.

La desventaja que presenta el uso de anticuerpos monoclonales es que son provenientes de animales, la gran mayoría son murinos, lo cual induce en el paciente una respuesta inmunológica como si fueran partículas extrañas, es decir, el paciente se inmuniza. De tal forma que producen anticuerpos contra los monoclonales inyectados, esto podría alterar las funciones terapéuticas de estos en algunos pacientes.

Una solución a este problema lo brinda el uso de anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados, que se caracterizan por tener en su estructura más componentes humanos que murinos, evitando de esta forma la inmunización (28). Sin embargo también se ha demostrado que existen ciertas

limitaciones en el uso de este tipo de monoclonales, ya que al tener componentes humanos pueden activar al sistema del complemento e inducir una respuesta inflamatoria en el paciente trasplantado. Recientemente se ha venido postulando el uso de mini-anticuerpos, los cuales reconocen una molécula diana específica, no activan al sistema complemento y por ser tan pequeños no inducen inmunización. Esto vendría siendo lo más novedoso en cuanto al uso de anticuerpos monoclonales se refiere.

Inducción de tolerancia (Inmunoterapia)

Este es uno de los objetivos más importante en lo que se refiere a la inmunología de los trasplantes humanos. Una de las observaciones fundamentales realizadas en el trasplante clínico inicial, fue que la exposición previa a antígenos del donante, sorprendentemente puede dar lugar a la supervivencia prolongada de los órganos trasplantados (29). Por lo general, la exposición se realizó en forma de transfusión sanguínea y el proceso se describió en gran detalle para los receptores de trasplante renal. Una hipótesis para explicar este aumento de la supervivencia tras la transfusión, es que se había producido una respuesta inmune celular por parte de los LT-CD4+ -h2 , que daba lugar a un aumento de la producción de IL-10, la cual suprimía la activación de los LT-CD4+ -h1 , lo que disminuía el rechazo (30). Cabe resaltar que estos mecanismos moleculares no son totalmente claros y queda por investigar y conocer algunas vías aún desconocidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Álvarez JC. El papel del complejo principal de histocompatibilidad en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Revista Médica del IMSS*. 2005; 43(Supl 1):87-9.
2. Arizón del Prado JM. Pautas inmunosupresoras. Diferencias y ventajas. *Rev Esp Cardiol*. 1995; 48(Supl 7):71-6.
3. Barrios C, Garrido A, Pereira F, Jiménez M, Ardáiz J. Fármacos inmunosupresores. Curso de actualización en trasplante hepático. Madrid: Ed. Drug Farma. 1998:161-76.
4. Eugui EM. Presente y futuro de la terapia inmunosupresora. *Medicina (Buenos Aires)*. 2000; 60(1):67-80.
5. Cuervas-Mons V, del Castillo-Olivares JL. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. Madrid: Ed. Arán. 1999: 173-94.
6. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later: progress, challenges, and promises. *N Eng J Med*. 2004; 351:2761-6.
7. Moreno D, Mármol A y Pérez de Prado JC. Compatibilidades HLA anticuerpos linfocitotóxicos y rechazo en el trasplante renal. *Nefrología*. 1999; XIX (6):567-8.
8. Beck S. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature*. 1999; 401:921-5.
9. Marsh SGE, Ekkehard DA, Walter A, Bodmer F, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens*. 2002; 60:407-64.
10. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff'05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*. 2007; 7:518-26.
11. Gómez-Morales E. Importancia del fenotipo eritrocitario en el trasplante de células hematopoyéticas. *Gac Méd Méx*. 2004; 140:(Supl)3.
12. Wagrowska-Danilewicz M and Danilewicz M. Immunoexpression of perforin and granzyme

- B on infiltrating lymphocytes in human renal acute allograft rejection. *Nefrología*. 2003; 23(6):538-44.
13. Milford EL, Hancock W, Carpenter Ch B. Immunopathogenetic mechanisms of allograft rejection in Renal Pathology vol II. Philadelphia: Craig Tisher. B Brenner edit. J.B. Lippincott Co. 1994: 1581-90.
 14. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff'97 Classification of Renal Allograft Rejection. *Am J Transplant*. 2003; 3(6):708-14.
 15. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M et al. Banff'07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant*. 2008; 8(4):753-60.
 16. Cuervas-Mons V. Medicamentos inmunosupresores II. Azatioprina. Micofenolato, Mofetil, Mizoribina, Brequinar sódico, Deoxispergualina, Anticuerpos policlonales antilinfocitarios, Anticuerpos monoclonales OKT3, Otros anticuerpos monoclonales, Esteroides. En: Cuervas-Mons V, del Castillo-Olivares JL. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. Madrid: Ed. Arán. 1999: 173-94.
 17. Cuervas-Mons V. Medicamentos inmunosupresores I. Ciclosporina. Tacrolimus. Sirolimus. En: Cuervas-Mons V, Del Castillo-Olivares JL. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. Madrid: Ed. Arán. 1999: 145-72.
 18. Gómez R, González-Pinto I, Loinaz C, García I, Abradelo M, Rodríguez A, et al. Inmunosupresión actual en el trasplante de órganos abdominales. En: Moreno González E, Gómez Sanz R. Presente y futuro del trasplante de órganos abdominales. Madrid: Ed. Novartis. 1997: 53-66.
 19. Dupont E, Wybran J, Toussaint C. Glucocorticosteroids and organ transplantation. *Transplantation*, 1984. 37:331-5.
 20. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP. Randomized Trial of FK506/prednisone vs FK506/azathioprine/prednisone after renal transplantation: preliminary report. *Transplant. Proc*. 1993; 25:669-72.
 21. Wilde MI, Goa KL. Muromonab CD3 a reappraisal of its pharmacology and use as prophylaxis of solid organ transplant rejection. *Drugs*. 1996; 51:865-94.
 22. Kim YM, et al. Ex vivo expansion of human umbilical cord blood-derived T-lymphocytes with homologous cord blood plasma. *Tohoku J Exp Med*. 2005; 205(2):115-22.
 23. Maes BD, Vanrenterghem YF. Anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation. *Nephrol Dial. Transplant*. 1999; 14: 2824-6.
 24. Legendre C, Kreis H, Bach JF, Chatenoud L. Prediction of successful allograft rejection retreatment with OKT3. *Transplantation*. 1992; 53:87-90.
 25. Kovarik J, Wolf P, Cisterne JM, Mourad G, Lebranchu Y, Lang P, et al. Disposition of basiliximab, an interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in recipients of mismatched cadaverrenal allografts. *Transplantation*. 1997; 64: 1701-5.
 26. Waid Thomas H, Thompson John S, Siemionow Maria, and Brown Stephen A. T10B9 monoclonal antibody: A short-acting nonstimulating monoclonal antibody that spares $\gamma\delta$ T-cells and treats and prevents cellular rejection. *Drug Des Devel Ther*. 2009; 3:205-12.
 27. Reinherz Ellis L, Kung Patrick C, Goldstein Gideon and Schlossman Further Stuart F. Charac-

- terization of the Human Inducer T Cell Subset Defined by Monoclonal Antibody. *The Journal of Immunology*. 1979; 123:2894-6.
28. Carretero M. Daclizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, obtenido mediante ingeniería genética que se une a la subunidad Tac del receptor de interleucina-2, expresado en los linfocitos T humanos activados. Está indicado en la prevención del rechazo agudo en pacientes receptores de trasplantes renales alogénicos. *OFFARM* 2002; 21(3):132-5.
29. Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 101. 2004; (Suppl 2):1460. 7-14.
30. Starzl TE, Zinkernagel RM. Antigen localization and migration in immunity and tolerance. *N Engl J Med*. 1998; 339:1905-13.