

formar una cicatriz fibrosa. Los factores de crecimiento producidos en la zona como el PDGF y el TGF- β inducen la síntesis de ADN en las células estromales. Además, las células progenitoras mesenquimales que residen en el tejido o migran desde la sangre periférica pueden diferenciarse en la línea apropiada específica del órgano. Las células pluripotenciales pueden, en presencia del ambiente adecuado, convertirse en adipocitos, condrocitos, células óseas u otras células estromales diferenciadas.

Mediadores solubles

Citocinas antiinflamatorias

Las células residentes e infiltrantes liberan una diversidad de citocinas antiinflamatorias. El TGF- β y la IL-10 son ejemplos producidos por los macrófagos, los fibroblastos intersticiales o los linfocitos T. Algunas citocinas del linfocito T, como la IL-4, la IL-10 y la IL-13, suprimen la expresión de MMP por las células estimuladas por la IL-1 o el TNF. Además de aumentar la proliferación del fibroblasto, el TGF- β suprime la producción de colagenasa, aumenta el depósito de colágeno y reduce la actividad de las MMP al inducir la producción de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). La fase de reparación es anormal en enfermedades en las que la fibrosis tisular representa una manifestación patológica importante. Por ejemplo, la esclerodermia (cap. 275) se caracteriza por una fibrosis difusa y se acompaña de concentraciones altas de TGF- β y de una mayor producción de MEC.

Los receptores señuelo de citocinas también pueden reducir la respuesta inflamatoria. Los receptores también pueden desprenderse de la superficie celular tras su escisión proteolítica y pueden absorber citocinas, con lo que evitan que se unan a receptores funcionales en las membranas celulares. Estos inhibidores de citocinas pueden liberarse en forma de un intento coordinado de evitar una inflamación sin control, como en el choque séptico (cap. 108), en el que la endotoxina induce la producción de receptores solubles después de la producción inicial masiva de TNF e IL-1. También se producen otros tipos de proteínas ligadoras de citocinas como mecanismos reguladores, como la proteína ligadora de IL-18 (IL-18BP), que es un receptor relacionado con la superfamilia de Ig que captura IL-18. En la reestructuración ósea (cap. 251) son necesarias las interacciones entre el receptor activador de NF- κ B (RANK) con el ligando de RANK para la resorción mediada por los osteoclastos. El antagonista competitivo osteoprotegerina (OPG) es un miembro de la familia del receptor del TNF que se une al ligando de RANK e inhibe la activación del osteoclasto.

La necesidad de que haya un control estrecho de la citocina proinflamatoria IL-1 se demuestra por la existencia de dos mecanismos separados. Un receptor señuelo de IL-1, conocido como IL-1R del tipo II, tiene las formas membranaria y soluble que neutralizan la actividad de la IL-1. Además, un antagonista natural de la IL-1, IL-1Ra, puede unirse a receptores funcionales para la IL-1 y competir con la IL-1 α o la IL-1 β . Pero el IL-1Ra no transduce la señal a la célula y bloquea las funciones biológicas de la IL-1 del ambiente. El equilibrio entre la producción de IL-1 e IL-1Ra depende de muchas influencias. Por ejemplo, los monocitos producen más IL-1, mientras que los macrófagos maduros producen IL-1Ra.

Prostanoides y ciclooxigenasa

La COX2 inducida por mediadores proinflamatorios aparece pronto y puede contribuir a las respuestas inflamatorias. Sin embargo, la expresión tardía de COX2 en el proceso ha llevado a especular que también actúa en la resolución de la inflamación. Esta regulación podría ocurrir a través de la formación de prostaglandinas ciclopentenonas (CypPG). Los prostanoides pueden servir de ligandos para los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR) (cap. 213). Hay tres clases principales de receptores PPAR, PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ , todos los cuales se unen al ADN como heterodímeros asociados al receptor del retinoide X. La activación de PPAR γ por las CypPG se asocia a la supresión de las vías de la transcripción de la proteína activadora 1 (AP-1) y del activador y transductor de la señal (STAT) en los macrófagos. Se ha demostrado la eficacia de una diversidad de agonistas naturales y sintéticos del PPAR en modelos de lesión por isquemia y reperfusión, artritis y enfermedades inflamatorias de la vía respiratoria.

Inhibidores de efectores directos

Antioxidantes

Las enzimas antioxidantes que pueden inactivar los intermediarios tóxicos y protegen los tejidos normales son la catalasa y la superóxido-dismutasa. La catalasa es una enzima peroxisómica que cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Las superóxido-dismutasas (SOD) catalizan la dismutación del superóxido en peróxido de hidrógeno, que después es eliminado por la catalasa o la glutatión-peroxidasa. Las glutatión peroxidadas y la glutatión-reductasa son mecanismos adicionales para mantener el equilibrio de reducción y oxidación y la eliminación de metabolitos tóxicos. La producción insuficiente de antioxidantes intracelulares como el glutatión puede suprimir las respuestas linfocitarias y podría ser responsable de la transmisión defectuosa de señales por el receptor del linfocito T y de la inmunidad reducida en los linfocitos T derivados de la sinovial de la artritis reumatoide (cap. 272).

Las interacciones de los radicales libres con las moléculas que les rodean puede generar especies de radicales secundarias en una reacción en cadena que se propaga a sí misma. Los antioxidantes rompedores de cadenas son pequeñas moléculas que pueden recibir o donar un electrón y así formar productos intermedios estables con un radical. Estas moléculas antioxidantes se clasifican en moléculas de fase acuosa (vitamina C, albúmina, glutatión reducido) o de fase lipídica (vitamina E, ubiquinol 10, carotenoides y flavonoides). Además, las proteínas ligadoras de metales de transición (ceruloplasmina, ferritina, transferrina y lactoferrina) pueden servir de antioxidantes al secuestrar cationes de hierro y cobre y así inhibir la propagación de radicales hidroxilo.

Inhibidores de proteasas

Los inhibidores de las proteasas regulan la función de las proteasas endógenas y reducen la probabilidad de daño colateral en los tejidos. Estas proteínas forman dos clases funcionales, los inhibidores de la zona activa y el α_2 -macroglobulina (α_2 M). La última clase de inhibidores de las proteasas actúa mediante la unión covalente de la proteasa a la cadena α_2 M, lo que bloquea el acceso a los sustratos. La α_2 M se une a todas las clases de proteasas y, después de formar un enlace covalente, las conduce a las células a través de una endocitosis mediada por receptores con su posterior inactivación enzimática. La familia de inhibidores de las serina-proteasas (SERPIN) es el miembro más abundante de la primera clase de inhibidores de las proteasas y desempeña una función importante en la regulación de la resolución del coágulo sanguíneo y la inflamación, como indican muchos de sus nombres: antitrombina III, inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2, α_2 -antiplasmina, α_1 -antitripsina y calistatina.

La familia de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) bloquea la función de la mayoría de MMP. Los TIMP se unen a las MMP activadas y bloquean de un modo irreversible sus zonas catalíticas. Algunos ejemplos de enfermedades con un equilibrio desfavorable entre TIMP y MMP son la pérdida de cartílago en la artritis y la regulación de las metástasis tumorales. El desequilibrio entre TIMP y MMP en las formas destructivas de artritis parece causado por la capacidad productiva limitada de inhibidores de proteasas, que se ve abrumada por la expresión enorme de MMP. Mientras que la IL-1 y el TNF- α inducen a las MMP, la IL-6, el TGF- β y otros factores de crecimiento suprimen la producción de MMP y aumentan las concentraciones de TIMP. Por tanto, el perfil de citocinas tiene una influencia central en el estado de la reestructuración. Cuando predominan las citocinas proinflamatorias, el equilibrio favorece la destrucción de la matriz; en presencia de inhibidores de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento aumenta la producción de proteínas de la matriz y los TIMP inhiben las MMP.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Davis DM. Mechanisms and functions for the duration of intercellular contacts made by lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:543-555. *Exposición detallada de las relaciones estructurales y funcionales de moléculas de adhesión clave en relación con la comunicación intercelular.*
- Karin M. The I κ B kinase: a bridge between inflammation and cancer. *Cell Res*. 2008;18:334-342. *Expone los mecanismos que relacionan la inflamación con el cáncer, con especial atención al NF- κ B.*
- Lee SB, Kaluri R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int*. 2010;78:S22-S26. *Revisión.*
- Martinson F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:229-265. *Revisión de cómo el inflammasoma regula la inmunidad innata y la defensa del huésped.*
- Wang J, Hori K, Ding J, et al. Toll-like receptors expressed by dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. *J Cell Physiol*. 2011;226:1265-1273. *Argumentación sobre la manipulación de estos receptores para mejorar la cicatrización.*

48

INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

MEGAN SYKES

DEFINICIÓN

El trasplante clínico engloba el trasplante de órganos e islotes de Langerhans, en los que es necesario superar la respuesta inmunitaria del huésped contra el injerto (HCI) para evitar el rechazo, así como el trasplante de células hematopoyéticas (TCH; cap. 181), en el que debe contenerse no sólo el HCI sino la respuesta inmunitaria del injerto contra el huésped (ICH). Como los preparados de médula o de células progenitoras de la sangre periférica movilizadas contienen linfocitos T, su administración a receptores condicionados y por tanto inmunocompetentes, se asocia al riesgo de enfermedad por ICH. Los órganos trasplantados incluyen la córnea, el riñón, el hígado, el corazón, el pulmón, el intestino delgado, el páncreas e incluso la mano y la cara. Es probable que la lista de células alógenas trasplantadas se expanda

TABLA 48-1 LINFOCITOS EN EL RECHAZO DEL INJERTO

TIPO CELULAR	ANTÍGENOS RECONOCIDOS	FUNCIÓN	PAPEL EN EL TRASPLANTE
Linfocitos T CD4 ⁺	MHC alógeno de clase II (\pm péptido) Péptido propio del donante del MHC de clase II	1. Asistencia (citocinas y coestimulación) en la activación y expansión del linfocito T CD8 ⁺ y en la diferenciación del CTL; cambio de clase de Ig, expansión y diferenciación efectora del linfocito B 2. Citotoxicidad 3. Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos T CD8 ⁺	MHC alógeno de clase I (\pm péptido) Péptido propio del donante del MHC de clase I	1. Citotoxicidad 2. Producción de citocinas 3. Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos NK	MHC de clase I (activa o inhibe la función del linfocito NK) Otros ligandos activadores	1. Citotoxicidad 2. Producción de citocinas	¿Aloinjertos de órganos? Aloinjertos celulares Xenoinjertos
Linfocitos B	MHC de clase I y II Antígenos del grupo sanguíneo Hidratos de carbono xenogénicos	1. Rechazo mediado por anticuerpos (rechazo hiperagudo, humoral agudo y crónico)	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos

CTL = linfocito T citotóxico; EICH = enfermedad de injerto contra huésped; Ig = inmunoglobulina; MHC = complejo principal de histocompatibilidad; NK = linfocito citolítico espontáneo.

en el futuro para incluir otros tipos, como los hepatocitos, los mioblastos y las células sustitutivas derivadas de la célula troncal. Los trasplantes de órganos que proceden de un miembro de la misma especie se denominan *alotrasplantes*. Sin embargo, muchos creen que los órganos procedentes de otras especies, denominados *xenoinjertos*, son una solución prometedora al suministro deficiente de órganos y tejidos alógenos y que tales injertos podrán usarse en el futuro.

ANTÍGENOS EN EL TRASPLANTE

Los principales antígenos reconocidos durante el rechazo del injerto y los tipos celulares que se dirigen contra ellos se resumen en la tabla 48-1.

Antígenos de histocompatibilidad principales

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC; cap. 45), que comprende los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en el ser humano, presenta el obstáculo inmunitario más fuerte a todos los tipos de aloinjertos. Debido a su polimorfismo especialmente extenso, es difícil encontrar donantes no emparentados con un MHC idéntico en una especie exogámica como la humana. La fuerte inmunogenicidad de las moléculas de MHC alógenas se relaciona con la manera en que se seleccionan los linfocitos T en el timo; los timocitos en desarrollo no sobreviven a no ser que puedan reconocer débilmente un complejo MHC propio/péptido sobre una célula estromal tímica. Este proceso se denomina *selección positiva*. No obstante, puesto que los timocitos cuyos receptores tienen afinidad alta por complejos MHC propio son eliminados, los linfocitos T muy autorreactivos raramente llegan a la reserva de linfocitos T periféricos. Los antígenos alógenos no son parte de este proceso de *selección negativa*. Por tanto, el resultado neto de esta selección en dos pasos es que el «repertorio» de linfocitos T humanos está bastante sesgado hacia una reactividad cruzada frente a moléculas del MHC alógenas, lo que constituye una barrera al trasplante de órganos y de células hematopoyéticas. En el caso del trasplante de órganos, en el que se usa una farmacoterapia prolongada con fármacos inmunosupresores poderosos con el fin de intentar evitar el rechazo del injerto, se consiguen mejores resultados con órganos compatibles en algunas situaciones. Pero en trasplantes de órganos procedentes de cadáveres no emparentados, los beneficios de la compatibilidad del HLA pueden verse contrarrestados por las desventajas asociadas a una isquemia prolongada del injerto cuando se intentan transportar los órganos al receptor más compatible. En el TCH, los riesgos de enfermedad de ICH y fracaso del injerto medular están tan amplificadas en presencia de una incompatibilidad extensa del HLA que tales trasplantes suelen evitarse; si no puede encontrarse un donante emparentado suficientemente compatible, se realiza un estudio en grandes registros que contienen millones de donantes no emparentados voluntarios.

Antígenos de histocompatibilidad secundarios

Los antígenos de histocompatibilidad secundarios son péptidos derivados de péptidos polimórficos presentados por una molécula del MHC. Incluso a nivel del genotipo, los hermanos con un HLA idéntico tienen antígenos de histocompatibilidad secundarios diferentes. Éstos son suficientes para inducir el rechazo del injerto si no se usan fármacos inmunosupresores. En el caso del TCH, una enfermedad de ICH significativa complica con frecuencia (alrededor del 30-50% de las ocasiones) el trasplante entre hermanos con un HLA idéntico, incluso usando inmunoprofilaxis farmacológica.

Otros antígenos

Los antígenos del grupo sanguíneo principal (ABO) pueden ser el objetivo de un proceso de rechazo «hiperagudo» espectacular que aparece cuando se trasplantan injertos vascularizados incompatibles. El reconocimiento de antígenos del grupo sanguíneo en la superficie endotelial de los vasos del injerto por anticuerpos «espontáneos» (anticuerpos sin una sensibilización conocida frente a antígenos) activa las cascadas del complemento y la coagulación, lo que da lugar a una trombosis e isquemia rápidas del injerto. Puede producirse un resultado similar tras un trasplante en un sujeto con anticuerpos preformados contra el HLA del donante debido a una sensibilización previa por trasplantes anteriores, transfusiones o embarazos previos. Los anticuerpos frente a otros antígenos polimórficos, como la cadena A relacionada con el MHC de clase I, se han asociado con el rechazo del injerto. Hasta hace poco, el trasplante no podía realizarse con éxito en presencia de una reacción cruzada contra el donante positiva. Sin embargo, se ha logrado un éxito considerable en el trasplante de riñones, hígados y corazones con un sistema ABO diferente (estos últimos sólo en el período neonatal) y en el trasplante de riñones en pacientes muy sensibilizados previamente. Así, en el caso del trasplante de riñón e hígado, la extracción inicial del anticuerpo y, en ocasiones la eliminación de los linfocitos B, junto a la infusión de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), ha conducido al éxito. El trasplante neonatal de corazón con ABO diferente ha tenido éxito debido a que se realiza antes de que el receptor produzca concentraciones elevadas de anticuerpos frente a los antígenos del grupo sanguíneo, y parece que los linfocitos B se hacen tolerantes a los antígenos del grupo sanguíneo del donante por el proceso de trasplante. El reconocimiento de los antígenos del grupo sanguíneo también puede tener importancia en el TCH, en el que se cruzan habitualmente las barreras del ABO en ambas direcciones. Esto puede provocar una hemólisis de los eritrocitos del receptor si la diferencia está en la dirección del ICH, pero esta complicación puede evitarse lavando el producto celular antes de la infusión. Las diferencias en la dirección del HCl pueden causar problemas más persistentes debido a la destrucción activa de las células eritropoyéticas del donante, lo que da lugar a una aplasia pura de hematíes. Pero con mayor frecuencia se establece con la eritropoyesis del donante y las isohemaglutininas contra el donante desaparecen de la circulación.

Los antígenos del grupo sanguíneo A y B son la consecuencia de la presencia o falta de enzimas de glucosilación específicas en diferentes sujetos. Además, una especificidad antigénica de máxima importancia en el xenotrasplante es un epítipo del tipo hidrato de carbono, Gal α 1-3Gal α 1-4GlcNAc (α Gal), que produce una galactosilo-transferasa específica. Los seres humanos y los monos babuinos carecen de una α Gal-transferasa funcional y producen grandes cantidades de anticuerpos espontáneos contra el epítipo ubicuo α Gal. Como los animales interesantes como fuentes de xenoinjerto (p. ej., los cerdos) expresan α Gal en grandes cantidades en su endotelio vascular, el trasplante de órganos vascularizados procedentes de cerdos da lugar a un rechazo hiperagudo a no ser que se haga algo para absorber los anticuerpos o inactivar el complemento. La obtención reciente de cerdos que no expresan α Gal es, por tanto, una piedra angular importante y se han obtenido resultados alentadores en trasplantes realizados de cerdos a primates en los estudios iniciales.

En otro tipo de reacción al trasplante, el reconocimiento como extraño no se debe a la presencia de un antígeno, sino paradójicamente a la falta de una molécula del MHC propia. Los linfocitos citolíticos espontáneos (NK) expresan una serie de receptores de superficie inhibidores y activadores que, en conjunto, determinan si el linfocito NK mata o no a una posible célula diana. Los ligandos para los receptores inhibidores son moléculas de la clase I del MHC y los receptores reconocen grupos específicos de

alelos. Un linfocito NK puede matar un objetivo alógeno que carezca de un ligando inhibidor del tipo MHC propio. En modelos animales, este fenómeno da lugar a un rechazo rápido de la médula ósea cuando las células de médula donantes no se dan en un número excesivo o cuando una fracción de ellas es destruida por una respuesta de linfocitos T no suprimida por completo. No se ha demostrado claramente un fenómeno similar en el TCH clínico. La posibilidad de que los linfocitos NK intervengan en el rechazo de aloinjertos ha sido desde hace tiempo un punto polémico. Los linfocitos NK pueden tener una particular importancia en el xenotrasplante, donde aparecen pronto en los infiltrados de xenoinjertos que sufren un rechazo vascular agudo. Los linfocitos NK desempeñan claramente una función importante en el rechazo de médula ósea xenógena, una observación que es relevante en un método para inducir tolerancia (v. exposición más adelante).

MECANISMOS DE RECHAZO Y DE ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

Mediadores celulares

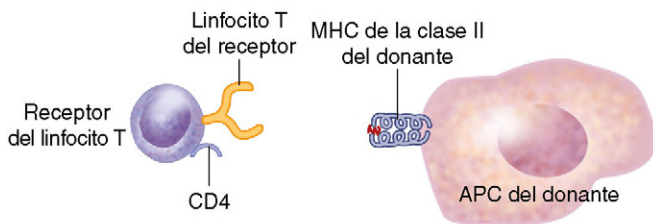
Muchos tipos de células diferentes participan en las respuestas de rechazo y ahí hay una redundancia considerable. Los linfocitos T son actores clave en la mayoría de las formas de rechazo, con la excepción del rechazo que pueden inducir los anticuerpos sin la ayuda del linfocito T. Entre ellos están los procesos de rechazo vascular hiperagudo y agudo que pueden inducir anticuerpos espontáneos, como se describió antes, o anticuerpos debidos a una presensibilización. Ya se ha expuesto la posible participación de los linfocitos NK.

Reconocimiento de aloantígenos directo e indirecto

Las respuestas del linfocito T las inducen células presentadoras de antígeno (APC) que presentan aloantígenos. Hay dos formas de reconocimiento de aloantígenos, denominadas directa e indirecta (fig. 48-1). El reconocimiento de aloantígenos directo denota el reconocimiento de antígenos del donante en APC del donante proporcionadas por el injerto. La frecuencia extraordinariamente alta de linfocitos T alorreactivos se debe al reconocimiento directo del MHC alógeno. El reconocimiento indirecto es el reconocimiento de antígenos del donante que son captados y presentados en la molécula del MHC del receptor en APC del receptor. La respuesta indirecta es más parecida a las respuestas «normales» del linfocito T, en el sentido de que las APC profesionales presentan antígenos peptídicos a linfocitos T que se presentan con una frecuencia relativamente baja en el repertorio virgen.

La alorreactividad directa tiene una particular importancia en el período temprano posterior al trasplante, cuando todavía hay APC dentro del órgano trasplantado; muchas de estas células migran a los tejidos linfáticos, donde inician la respuesta alógena. Sin embargo, el suministro de APC que procede del injerto donado no es renovable; por tanto, si no se mantiene la respuesta directa mediante el reconocimiento de antígenos del donante en las células endoteliales u otras células del injerto, pierde importancia. Al contrario, la respuesta indirecta puede mantenerse por una reserva en constante renovación de APC del receptor. La respuesta indirecta tiene una particular importancia en las respuestas inductoras de anticuerpos.

Reconocimiento de aloantígenos directo



Reconocimiento de aloantígenos indirecto

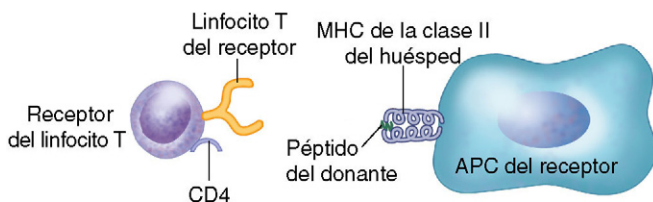


FIGURA 48-1. Reconocimiento alogénico directo e indirecto. El reconocimiento alogénico directo implica el reconocimiento de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (con o sin un péptido) sobre una célula presentadora de antígeno (CPA) por un receptor de linfocito T. El reconocimiento alogénico indirecto implica el reconocimiento por parte del receptor de linfocito T de un péptido del donante sobre una CPA que ha captado y procesado antígenos del donante.

Mecanismos efectores del rechazo

Los linfocitos T pueden promover el rechazo del injerto por medio de varios mecanismos efectores. Uno es el proceso dependiente de anticuerpos que ya se ha expuesto, que pueden inducir linfocitos T cooperadores $CD4^+$ que promueven la diferenciación y el cambio de clase de inmunoglobulina (Ig) en los linfocitos B que reconocen otras especificidades en los mismos aloantígenos. Los linfocitos T proporcionan ayuda afín a los linfocitos B cuando ellos reconocen complejos de MHC propio con antígenos peptídicos derivados del MHC del donante (producidos por linfocitos B cuyos receptores Ig de superficie reconocen y captan el antígeno MHC del donante). Si no hay anticuerpos contra el donante antes del trasplante pero se inducen después, la respuesta puede llevar al cuadro patológico del rechazo humoral agudo. Los anticuerpos también pueden participar en un proceso más lento y poco conocido de rechazo crónico que, en el caso del trasplante de riñón y corazón, se caracteriza por lesiones vasculares únicas con engrosamiento de la íntima, pérdida del espacio vascular y, en el caso del trasplante de pulmón, por una bronquiolitis obliterativa. Los mecanismos que subyacen a este rechazo crónico no se conocen bien y varios procesos inmunitarios diferentes pueden, de hecho, provocar lesiones parecidas.

Otra vía efectora importante que lleva al rechazo del injerto implica la participación de los linfocitos T citotóxicos (CTL), que son miembros predominantes del subgrupo de linfocitos T $CD8^+$ pero que también comprende linfocitos T $CD4^+$. Varios factores efectores llevan a la muerte de células diana por los CTL y entre ellos están la vía mediada por la granzima/perforina y las vías en que participan Fas/ligando de Fas (FasL) y otros miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) y sus ligandos (cap. 46). Como los linfocitos $CD8^+$ reconocen moléculas de la clase I del MHC, que se expresan ampliamente, no es difícil imaginar la destrucción del injerto por los CTL $CD8^+$. Los CTL $CD8^+$ pueden activarse a través de una APC que se haya estimulado inicialmente a través del contacto con un linfocito $CD4^+$ alorreactivo. Ésta es una forma de «ayuda» $CD4$ para los linfocitos $CD8^+$. Además, los linfocitos $CD8^+$ pueden depender de citocinas como la interleucina 2 (IL-2) procedente de los linfocitos $CD4^+$ para su expansión y diferenciación citotóxica. Sin embargo, también hay muchos ejemplos de rechazo mediado por linfocitos $CD8^+$ que son independientes de la «ayuda» de los linfocitos $CD4^+$. El MHC de la clase II, que es reconocido por linfocitos T $CD4^+$, se expresa menos ampliamente en los tejidos del injerto que el MHC de la clase I, aunque puede inducirse en las células endoteliales y las células parenquimatosas del injerto en presencia de citocinas inflamatorias como el interferón γ (IFN- γ).

Además de los mecanismos citotóxicos resultado del reconocimiento alógeno directo, los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ con especificidad indirecta parecen capaces de provocar la destrucción del injerto en ciertas circunstancias. En algunos casos se han implicado citocinas como el IFN- γ , pero no se conocen bien las vías de destrucción indirecta del injerto. Se ha descrito una forma de rechazo de injerto cutáneo mediado por los linfocitos $CD8^+$ que depende de antígenos del donante presentados en moléculas del MHC del donante (una forma de reconocimiento alógeno indirecto para los linfocitos $CD8^+$) en un modelo animal. Esta forma de rechazo del injerto puede dirigirse al antígeno presentado en las células endoteliales de los vasos del receptor que revascularizan el injerto. Este mecanismo no se aplicaría a aloinjertos vascularizados de forma primaria.

La función del tráfico de linfocitos T

Todos los procesos de rechazo descritos aquí exigen el tráfico de linfocitos T hacia el injerto. Este proceso se hace posible tras la activación inicial de linfocitos T vírgenes en los tejidos linfáticos. Los linfocitos T vírgenes pueden migrar a los ganglios linfáticos debido a su expresión del receptor de quimiocinas CCR7 y de la molécula de adhesión selectina L. Estos linfocitos T son activados por APC migratorias del injerto que también entran en los ganglios linfáticos. La activación del linfocito T se asocia a la pérdida de CCR7 y a la expresión de selectina L, y a la adquisición de un nuevo grupo de receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión que permite el rodamiento y la adhesión sobre el endotelio del injerto y la entrada en el parénquima del injerto (cap. 46). La inflamación en el injerto, como la inducida por la lesión por isquemia y reperfusión en el procedimiento del trasplante, así como la inducida por los linfocitos T que responden inicialmente, se asocia a la expresión de quimiocinas y ligandos de adhesión que favorecen la entrada de linfocitos en el injerto. No obstante, se pueden rechazar lentamente injertos bien asentados mediante linfocitos T memoria transferidos de forma adoptiva, lo que demuestra que la lesión aguda del injerto y la inflamación no son fundamentales para el rechazo en presencia de una respuesta establecida de linfocitos T memoria. El rechazo de injertos de células hematopoyéticas puede conllevar muchos de los mismos mecanismos implicados en el rechazo de órganos sólidos, aunque se ha trabajado mucho menos en esta área.

Mecanismos de la enfermedad de injerto contra huésped

La iniciación de la enfermedad de ICH (cap. 181) requiere que linfocitos T del donante reconozcan aloantígenos del huésped. La enfermedad ataca una variedad de tejidos epiteliales del receptor, que incluye la piel, el intestino y el hígado. Los modelos animales han demostrado la participación clara de los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ en una enfermedad inicial de ICH, y cada subgrupo es capaz de hacerlo con independencia del otro. Los

TABLA 48-2 ESTRATEGIAS EXPERIMENTALES PARA EVITAR LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

ESTRATEGIA	VENTAJAS	LIMITACIONES
Polarización de los linfocitos T _H 2 del donante (p. ej., acondicionamiento con GAT e ILT, estimulación con la exposición a citocinas)	Puede evitar los IFL	Puede limitar los IFL; los T _H 2 pueden contribuir en la EICH aguda y crónica
Inducción de tolerancia de los linfocitos T del donante (p. ej., bloqueo coestimulador, células reguladoras)	Algunas estrategias pueden hacer tolerantes de forma selectiva los linfocitos T reactivos del ICH (p. ej., en la exposición in vitro al antígeno con bloqueo coestimulador)	La inmunodepresión global puede limitar la inmunidad IFL y antiinfecciosa; la tolerancia (esto es, protección de ICH) puede ser incompleta
Eliminación de los linfocitos T del donante más infusión de linfocitos NK con trasplante desparejado de clase I	Los linfocitos NK no producen la EICH pero pueden mediar en los efectos antitumorales; los linfocitos NK del donante pueden eliminar las CPA que desencadenan la EICH	Se puede necesitar una gran número de linfocitos NK del donante; los efectos antitumorales pueden no ser aplicables a todos los tumores; requiere una disparidad adecuada del MCH y la expresión de receptores polimórficos de las células NK; madurez insuficiente de los linfocitos T frente a la infección
Eliminación de los linfocitos T del donante seguida de ILD retardada	Evita niveles elevados de IFL por la reactividad ICH; la EICH no ocurre si la inflamación del huésped por el acondicionamiento ha revertido y el TCH estaba desprovisto de linfocitos T	Efecto antitumoral retrasado hasta el momento de la ILD; mayor aplicabilidad para los tumores indolentes linfohematopoyéticos; la EICH es más difícil de controlar en los humanos que en los modelos animales
Eliminación de linfocitos T del donante que reconocen los aloantígenos del huésped mediante activación/eliminación in vitro (esto es, eliminación alogénica)	Evita la inmunidad antiinfecciosa y las respuestas tumorales específicas del tumor	La pérdida de la reactividad ICH limita los IFL; los métodos altamente eficaces de eliminación alogénica aún no están disponibles; los linfocitos T residuales pueden producir la EICH
Eliminación de los linfocitos T del donante con infusión de linfocitos T expandidos específicos de infección (p. ej., específicos de CMV o de VEB)	Potencial disminuido de EICH a la vez que se protege contra microorganismos infecciosos significativos	Pérdida de los IFL; ausencia de la inmunidad antiinfecciosa amplia; coste e ineficacia de la expansión in vitro de linfocitos T; pérdida del potencial de supervivencia/localización de los linfocitos T cultivados
Eliminación de los linfocitos T del donante con infusión de linfocitos T expandidos específicos de antígenos tumorales	IFL sin EICH	Ausencia de inmunidad antiinfecciosa; coste e ineficacia de la expansión in vitro de los linfocitos T específicos de tumor; pérdida del potencial de supervivencia/localización de los linfocitos T cultivados
Inserción de genes suicida (p. ej., timidina cinasa) en los linfocitos T del donante	Los fármacos dirigidos contra el gen insertado (p. ej., ganciclovir) matan los linfocitos T del donante para tratar la EICH una vez iniciados los IFL	Coste e ineficacia de la transducción in vitro de los linfocitos T; pérdida de la función/supervivencia/potencial de localización de los linfocitos T cultivados; riesgo de EICH si la transducción es incompleta; disminución de los IFL cuando se mata a los linfocitos T del donante in vivo
Bloqueo del tráfico de linfocitos T a los tejidos epiteliales diana de la EICH (p. ej., bloqueo de las moléculas de adhesión o las quimiocinas, agonistas de la esfingosina 1 fosfatasa)	Permite que ocurran las reacciones linfohematopoyéticas de ICH con efectos IFL asociados	La redundancia de las vías de circulación en el ambiente inflamatorio puede limitar la eficacia; no se enfoca en los tumores fuera del sistema linfohematopoyético
Bloquea la lesión/favorece la reparación en los tejidos epiteliales diana (p. ej., factor de crecimiento de queratinocitos)	Permite que ocurran las reacciones ICH linfohematopoyéticas, con efectos IFL asociados	Su eficacia puede ser limitada

CMV = citomegalovirus; CPA = célula presentadora de antígeno; EICH = enfermedad de injerto contra huésped; GAT = globulina antitímocito; ICH = injerto contra huésped; IFL = efectos injerto frente a leucemia; ILD = infusión de linfocitos del donante; ILT = irradiación linfática total; MHC = complejo principal de histocompatibilidad; NK = linfocito citotóxico espontáneo; TCH = trasplante de células hematopoyéticas; T_H2 = linfocitos T del tipo 2; VEB = virus de Epstein-Barr.

mecanismos de la enfermedad de ICH son la activación de linfocitos T alorreactivos del donante por APC del receptor, lo que lleva a la diferenciación de las células efectoras con actividad citotóxica directa y a la producción de citocinas en respuesta a antígenos del huésped. Una función destacada la desempeña el TNF- α , cuya producción es inducida en parte por la translocación de bacterias a través de la pared intestinal, favoreciendo la activación del sistema inmunitario innato a través de los receptores tipo toll (cap. 44). La combinación de la lesión tisular inducida por el acondicionamiento y la ruptura de las barreras mucosas, la activación bacteriana del sistema inmunitario innato y la alorrespuesta de ICH produce un ambiente muy proinflamatorio. Se sabe ahora que el microambiente inflamado en los tejidos diana desempeña un papel importante en la promoción del tráfico de linfocitos T reactivos en el ICH hacia estos tejidos.

ESTRATEGIAS PARA EVITAR LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

En vista de la función crítica de los linfocitos T del donante en la inducción de la enfermedad de ICH (cap. 181), una estrategia obvia para evitar esta complicación es eliminar los linfocitos T maduros del injerto medular. En los modelos animales y en los estudios clínicos, este abordaje se ha mostrado eficaz para evitar la enfermedad de ICH; sin embargo, tiene varias desventajas. Una es que los seres humanos adultos, en particular los que han recibido antes quimioterapia y radioterapia, tienen poco tejido tímico restante y por tanto muestran una recuperación lenta de los linfocitos T, lo que lleva a infecciones oportunistas graves.

La segunda desventaja se aplica a la indicación más común para el TCH alógeno, el tratamiento de las neoplasias malignas sanguíneas (cap. 181). En este marco, la eliminación de los linfocitos T se asocia a menudo a un aumento de la frecuencia de recaídas debido a la pérdida de un efecto de injerto contra el tumor, que está mediado en gran parte por la alorreactividad de ICH. La separación de la enfermedad de ICH de los efectos del injerto contra el tumor es un objetivo importante de la investigación

en TCH y se han explorado algunas estrategias prometedoras (tabla 48-2). Entre ellas están el control del tráfico de linfocitos T de forma que la alorrespuesta de ICH se limite a los tejidos linfohematopoyéticos donde reside el tumor así como el acondicionamiento del huésped con irradiación linfática total combinado con globulina antitímocítica con la intención de enriquecer los linfocitos NKT, que pueden inhibir la enfermedad de ICH sin impedir los efectos del injerto contra el tumor.

La tercera desventaja de la eliminación de linfocitos T del donante en el TCH es el aumento de la frecuencia de fracasos del injerto. La alorreactividad de ICH y un efecto de «veto» de los linfocitos T donantes ayudan a superar la resistencia del huésped al asentamiento del tejido del donante. Una célula «veto», que puede ser un linfocito T o un linfocito NK, mata a un CTL que la reconoce. Aunque este fenómeno se ha establecido bien en modelos animales, sus mecanismos no se han determinado claramente y su posible participación en seres humanos es incierta. El reconocimiento del linfocito NK en la dirección del ICH debido a la falta en el receptor de un ligando MHC de la clase I (e-Fig. 48-1) que pueda activar el receptor inhibitor del linfocito NK (KIR) del donante puede favorecer el asentamiento de la médula del donante y los efectos antitumorales en el marco de un TCH con un HLA diferente y una eliminación de los linfocitos T.

En el ámbito clínico suele utilizarse la profilaxis inmunosupresora farmacológica durante al menos 6 meses tras el TCH para minimizar la complicación de la enfermedad de ICH. Además se eligen donantes con un HLA compatible, o casi, siempre que es posible, porque la enfermedad de ICH aumenta en frecuencia y gravedad a medida que se transgreden más barreras del HLA. Estas medidas son, sin embargo, insuficientes y la enfermedad de ICH sigue siendo una complicación importante del TCH. Por tanto, muchas de las nuevas estrategias que se están explorando en el trasplante de órganos y en otros campos también se están estudiando para la prevención de la enfermedad de ICH en modelos experimentales. Debemos tener en mente, sin embargo, que la tolerancia de los linfocitos T del donante a los aloantígenos del receptor (v. exposición más adelante) podría no ser completamente beneficiosa en el marco del TCH para

el tratamiento de las enfermedades malignas, porque es probable que se pierda la alorreactividad de ICH con una pérdida de los efectos antitumorales.

ESTRATEGIAS PARA EVITAR EL RECHAZO DEL ALOINJERTO

Inmunosupresión inespecífica

Los fármacos inmunosupresores son la piedra angular del trasplante de órganos, y las mejoras de estos fármacos han hecho realidad el trasplante de corazones, pulmones, islotes pancreáticos e hígados. Los mecanismos de acción de estos fármacos se exponen en el capítulo 34. Sin embargo, es notable que, a pesar de estas mejoras y su enorme influencia en la supervivencia temprana del injerto, estos fármacos han sido menos eficaces en la atenuación de las pérdidas tardías del injerto. Como los procesos de rechazo inmunitario crónico y los efectos adversos de los propios fármacos inmunosupresores son responsables de gran parte de esta pérdida tardía del injerto, la mejora de los fármacos inmunosupresores y la inducción de tolerancia inmunitaria (v. exposición más adelante) son objetivos prioritarios de la investigación.

Bloqueo de coestimuladores

Como nuestro conocimiento de las respuestas inmunitarias ha aumentado, los esfuerzos por mejorar la supervivencia de los aloinjertos se han centrado en numerosas sustancias biológicas, como anticuerpos y pequeñas moléculas dirigidas contra receptores del sistema inmunitario, así como en tratamientos celulares. Debido a la función central desempeñada por los linfocitos T en la respuesta inmunitaria, se ha prestado una atención considerable a los bloqueadores de la coestimulación del linfocito T. Cuando un linfocito T virgen reconoce un antígeno a través de su receptor de linfocito T único, son necesarias señales coestimuladoras adicionales para que se produzca su activación, expansión y diferenciación completas. Estas señales las proporcionan a menudo las APC en forma de ligandos (p. ej., B7-1, B7-2) para los receptores coestimuladores (p. ej., CD28) presentes en el linfocito T. La comunicación entre el linfocito T y la APC (p. ej., debido a la activación de CD40 por el aumento del CD154 en el linfocito T activado) amplifica más la actividad coestimuladora de la APC, lo que le permite activar también otros linfocitos T. La interacción entre el CD154 (linfocito T) y el CD40 (linfocito B) también promueve el cambio de clase de la Ig y la actividad de los linfocitos B como APC. El bloqueo de estos procesos (p. ej., mediante CTLA4Ig y anticuerpos monoclonales anti-CD154) ha llevado a una prolongación acentuada de la supervivencia del aloinjerto en modelos de roedores estrictos y animales grandes. Se ha conseguido una tolerancia sistémica sólida a los antígenos del donante en roedores que han recibido un trasplante de médula ósea con un bloqueo coestimulador y con nulo o escaso acondicionamiento adicional. Algunas de estas sustancias se han evaluado o se están evaluando como fármacos inmunosupresores en ensayos clínicos sobre trasplantes y enfermedades autoinmunitarias. Los anticuerpos anti-CD154 se han asociado a complicaciones tromboembólicas, por lo que su evaluación en los trasplantes se ha suspendido en la actualidad. Se han descrito numerosas vías coestimuladoras adicionales que influyen en las respuestas del linfocito T, y ellas son posibles objetivos para una manipulación adicional de la alorrespuesta.

Tolerancia inmunitaria

El término *tolerancia inmunitaria* denota un estado en el que el sistema inmunitario específicamente no reacciona contra el injerto del donante (o el receptor en el caso de la reactividad ICH), pero sí responde normalmente a otros antígenos. La tolerancia es diferente del estado producido por fármacos inmunosupresores inespecíficos, que lleva a un mayor riesgo de infección y neoplasias malignas. Se han descrito numerosas formas de inducción de tolerancia en modelos murinos, en gran medida debido a la fuerte tolerogenicidad que muestran frente a los corazones, los hígados y los riñones vascularizados cuando les son trasplantados. Dado que tales injertos son menos tolerógenos en los seres humanos, ninguna de estas estrategias se ha aplicado en el marco clínico hasta la fecha. Así, las estrategias de inducción de tolerancia que podrían ser apropiadas para la evaluación clínica deben probarse primero en modelos estrictos, como injertos relativamente no tolerógenos como el modelo de piel con MHC incompatible en roedores y de órganos vascularizados trasplantados en animales grandes. En la mayoría de los modelos, sólo se ha llegado a tener un conocimiento superficial de los mecanismos que conducen a la tolerancia.

Los tres principales mecanismos de tolerancia del linfocito T son la eliminación, la anergia y la supresión (llamada a menudo *regulación*). *Eliminación* denota la destrucción de linfocitos T con receptores que reconocen antígenos del donante; se puede conseguir durante el desarrollo del linfocito T en el timo, por ejemplo, mediante la inducción de quimerismo mixto en un huésped desprovisto de linfocitos T. La eliminación puede aplicarse también a linfocitos T maduros en la periferia, por ejemplo, mediante el trasplante de un órgano o médula tolerógeno combinado con el bloqueo de moléculas coestimuladoras. *Anergia* denota la incapacidad de los linfocitos T para responder completamente a antígenos que reconocen, y puede inducirse mediante la presentación del antígeno sin coestimulación. La *supresión* ha atraído un interés considerable desde el descubrimiento de que el subgrupo de linfocitos T CD4⁺ que expresan de forma constitutiva CD25⁺ tiene actividad supresora que depende de la

expresión del factor de transcripción *forkhead box protein 3* (Foxp3). A éstos y otros tipos de linfocitos T supresores (p. ej., linfocitos NKT) se les ha implicado en modelos de tolerancia en el trasplante en roedores y en la prevención de la autoinmunidad. Sin embargo, parece probable que sea necesario un número elevado de células reguladoras que reconozcan antígenos relevantes para aplicar este tipo de tratamiento celular en la clínica, y su aplicabilidad final todavía no se ha determinado. No obstante, un mejor conocimiento de este tipo de regulación inmunitaria puede llevar a estrategias eficaces para activar o expandir los linfocitos T in vivo favoreciendo así la respuesta inmunitaria supresora sobre la aloinmunidad destructiva.

Estos avances en los modelos animales y en el conocimiento de los mecanismos inmunitarios han impulsado los esfuerzos por conseguir la tolerancia inmunitaria en el trasplante clínico. Todos los centros de trasplante cuentan con casos anecdóticos de pacientes que han interrumpido por su cuenta la inmunodepresión crónica sin experimentar ningún rechazo de su injerto. Sin embargo, por cada uno de estos pacientes, hay docenas más que han experimentado episodios de rechazo con las reducciones de las dosis o la interrupción de los fármacos inmunosupresores. Aunque se están realizando ensayos de minimización o de retirada lenta del tratamiento inmunodepresor inespecífico en receptores de trasplantes de órganos, una limitación importante es la carencia de buenos predictores de éxito. Queda por ver si las recientemente identificadas «firmas moleculares de la tolerancia» proporcionarían marcadores con un valor predictivo suficiente para permitir realizar estas interrupciones de forma segura.

Un método ideado en los modelos animales se ha aplicado con éxito en la inducción de tolerancia inmunitaria en un pequeño grupo de pacientes que había recibido aloinjertos renales. Este método implica el trasplante de médula ósea tras un acondicionamiento que no eliminó la médula, que es mucho menos tóxico que el acondicionamiento estándar para el TCH. Se mostró eficaz en la mayoría de los modelos de roedores estrictos y animales grandes antes de su evaluación clínica. El éxito inicial con el trasplante combinado de riñón y médula ósea en pacientes con insuficiencia renal debido al mieloma múltiple llevó a la realización de estudios piloto en pacientes con insuficiencia renal y sin enfermedad maligna, con resultados preliminares alentadores. Este método y otros que han surgido de investigaciones en marcha dan la esperanza de que en el futuro los receptores de trasplantes pudieran no necesitar un tratamiento inmunodepresor continuo, con sus complicaciones acompañantes y su capacidad limitada de controlar el rechazo crónico. Como las enfermedades autoinmunitarias contribuyen de manera importante a la enfermedad renal terminal, la diabetes y otros tipos de fracaso orgánico, la posibilidad de que las estrategias de tolerancia revertan la autoinmunidad, a la vez que inducen la tolerancia al aloinjerto, es una fuente de esperanza también para estos pacientes. Todas estas modalidades deben acometerse, sin embargo, con precaución ya que los regímenes eficaces también podrían conducir a que el sistema inmunitario tolerara microorganismos infecciosos activos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363:2091-2101. *La mortalidad debida al trasplante alogénico de célula madre hematopoyética disminuyó del 63% en 1993-1997 al 47% en 2003-2007, pero el riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad subyacente no varió.*
- Locascio SA, Morokata T, Chittenden M, et al. Mixed chimerism, lymphocyte recovery, and evidence for early donor-specific unresponsiveness in patients receiving combined kidney and bone marrow transplantation to induce tolerance. *Transplantation*. 2010;90:1607-1615. *Papel potencial de las conformaciones quiméricas para inducir tolerancia.*
- Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011;140:51-64. *Revisión*
- Sarwal MM. Deconvoluting the "omics" for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:544-551. *Una panorámica del papel de la genómica, la proteómica y otras ómicas en la medicina del trasplante.*
- Sykes M. Hematopoietic cell transplantation for tolerance induction: animal models to clinical trials. *Transplantation*. 2009;87:309-316. *Una revisión de los estudios en animales y los estudios clínicos recientes sobre inducción de tolerancia empleando el trasplante de célula hematopoyética.*

49

EL COMPLEMENTO EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

DAVID R. KARP Y V. MICHAEL HOLERS

El sistema del complemento consta de más de 30 proteínas séricas y membranas que participan en la defensa del huésped y en una amplia variedad de trastornos. Este sistema sirve a muchas funciones protectoras adscritas al sistema inmunitario innato (cap. 44). Ayuda a mantener la esterilidad de la sangre al depositar el complejo de ataque de la membrana (MAC, del inglés *membrane attack complex*) en las