

# Rechazo al trasplante: el paradigma de las células Th

Steven Jervis, Laboratorio de trasplantes de Manchester, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

Los trasplantes que proceden de un donante de la misma especie no relacionado genéticamente se denominan **aloinjertos**. El **trasplante alogénico** es considerado el último recurso para el tratamiento de fallo orgánico crónico. Aún a pesar de los avances en la preservación de órganos y técnicas de inmunosupresión, el principal problema son los rechazos. Estos ocurren a pesar de los análisis sanguíneos y de tejidos previos y suelen observarse en casi todos los receptores, aunque en distintos grados. Exceptuando los **rechazos hiperagudos**, que ocurren por la presencia de anticuerpos preexistentes (derivados del embarazo, transfusiones sanguíneas y/o trasplantes previos), el rechazo al trasplante (**Figura 1, ver la siguiente página**) puede dividirse en dos tipos: agudo y crónico. El primero se piensa que es únicamente una respuesta inmunológica, mientras que el segundo incluye tanto mecanismos inmunológicos como no inmunológicos.

El **alorreconocimiento** (**Figura 2**) es el procesamiento y presentación de antígenos del injerto (**aloantígenos**) y puede dividirse en dos subtipos principales: directo e indirecto. Las células dendríticas que migran del injerto, inician el **alorreconocimiento directo**, donde las células T del receptor reconocen MHC alogénico más péptidos asociados de forma directa. Más tarde, las APCs del receptor toman fragmentos del MHC donante y presentan péptidos alogénicos a las células T del receptor en asociación con HLA propio (**alorreconocimiento indirecto**). Se ha propuesto un tercer subtipo, el **semidirecto**, que involucra la transferencia de MHC donante a las células del hospedador. Las células T CD4+ helper naïve (**nTh**) son una de las primeras en ser activadas tras el trasplante, lo que les da un papel clave en el proceso de rechazo. Cuando se activan, pueden adquirir tanto un fenotipo **Th1** (proinflamatorio) como **Th2** (antiinflamatorio). Cada uno lleva a cabo un perfil inmunológico característico (siendo entre ellos antagonistas). En presencia de TGF- $\beta$  e IL-6, las nTh se diferencian en células Th17, un nuevo grupo de células Th que secretan IL-17, cuyo papel en el trasplante inmunológico todavía es desconocido.

Una respuesta Th1 se correlaciona con episodios de **rechazo agudo**, con la producción de citocinas proinflamatorias como IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$  y GM-CSF. Este perfil activa macrófagos, **células natural killer (NK)**, y **linfocitos T citotóxicos (Tc)**. Los Tc atacan el injerto liberando **perforinas**, que crea poros en su endotelio, y **granzimas**, que entran en la célula y activan **caspasas**, induciendo apoptosis (**via exocítica a través de gránulos citolíticos**).

Las **células NK** activadas tienen un gran número de funciones efectoras a su alcance: exocitosis de gránulos citolíticos, expresión de receptores de muerte celular (FasL+TRAIL), citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) y secreción de citocinas. Los **macrófagos activados** pueden dirigir y mantener las respuestas proinflamatorias localizadas contra el injerto a través de la liberación de citocinas (IFN- $\gamma$  e IL-12).

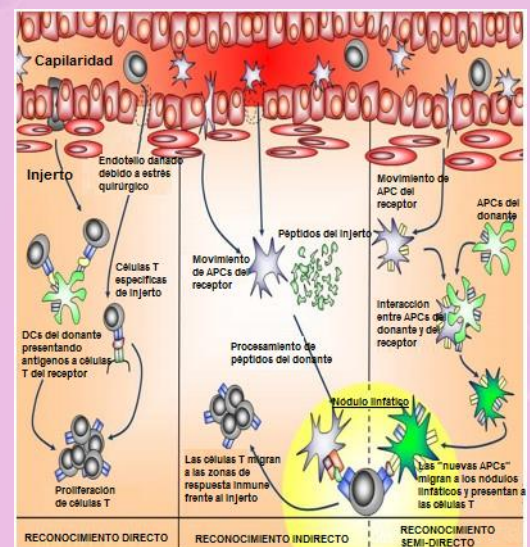


Figura 2. Tipos de alorreconocimiento (adaptación de la versión inglesa)

# Rechazo al trasplante: el paradigma de las células Th

Steven Jarvis, Laboratorio de trasplantes de Manchester, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)



Las respuestas antiinflamatorias alogénicas están dominadas principalmente por un fenotipo Th2, asociado con el **rechazo crónico**. Las células Th2 favorecen la activación de las **células B**. El contacto célula a célula y el intercambio de citocinas entre ambos tipos celulares es requerido para la producción de anticuerpos frente al injerto. Las células B además expresan **MHC de clase II**, que reconocen las células Th2 (indirecto), lo que resulta en su activación y proliferación. Las células Th2 resultantes son específicas del aloantígeno presentado inicialmente por las células B y secretan IL-2 para que éstas proliferen, e IL-4 e IL-5 para el cambio de clase de anticuerpo. La gran mayoría de células B activadas se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos (principalmente **IgG** e **IgM**) con especificidad hacia el injerto. La unión de los anticuerpos al endotelio conlleva la activación de **complemento**, lo que se traduce en lisis celular. Alternativamente, las células B pueden diferenciarse también en **células de memoria** y volver a la médula ósea, desarrollando una respuesta inmunológica de memoria.



# Rechazo al trasplante: el paradigma de las células Th

Steven Jervis, Laboratorio de trasplantes de Manchester, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

British Society for immunology

BITESIZED IMMUNOLOGY

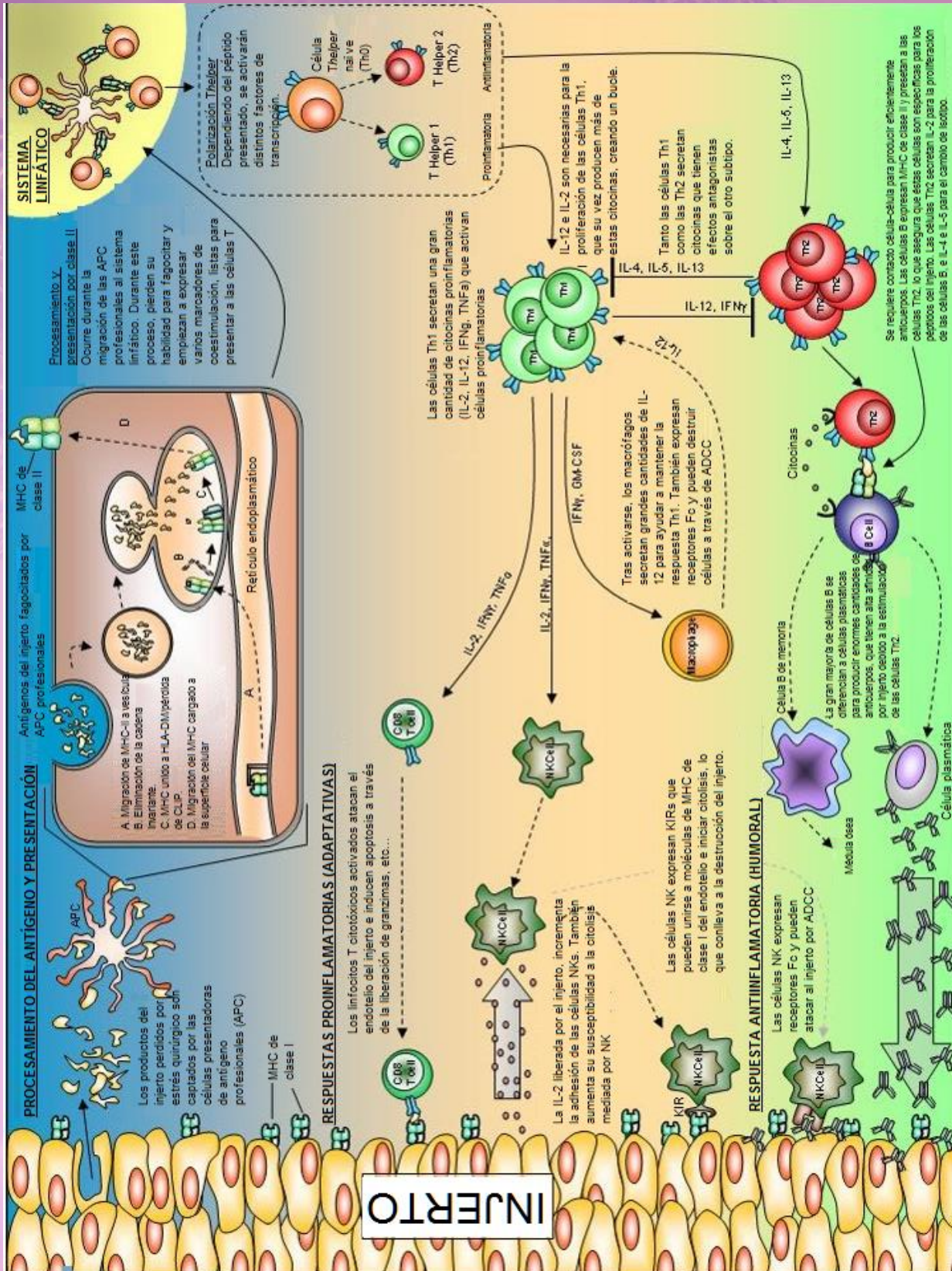


Figura 1. Resumen de los mecanismos involucrados en el rechazo (adaptación de la versión inglesa)