

Inauguramos esta sección, que será conducida por el Dr. Hernán Trimarchi, con el objeto de rescatar de la bibliografía internacional algunos trabajos que el editor de la misma considera como aportes significativos. Los artículos serán comentados haciendo énfasis en su aplicación clínica. Rogamos enviar toda sugerencia o aporte para esta sección al Dr. Trimarchi (e-mail: htrimarchi@hotmail.com).

Dr. Pablo U. Massari, Director Editorial



Allorecognition Pathways in Transplant Rejection and Tolerance

Jason M. Ali, Eleanor M. Bolton, J. Andrew Bradley, and Gavin J. Pettigrew

With the advent of cellular therapies, it has become clear that the success of future therapies in prolonging allograft survival will require an intimate understanding of the allorecognition pathways and effector mechanisms that are responsible for chronic rejection and late graft loss.

Here, we consider current understanding of T-cell allorecognition pathways and discuss the most likely mechanisms by which these pathways collaborate with other effector mechanisms to cause allograft rejection. We also consider how this knowledge may inform development of future strategies to prevent allograft rejection.

Although both direct and indirect pathway CD4 T cells appear active immediately after transplantation, it has emerged that

indirect pathway CD4 T cells are likely to be the dominant alloreactive T-cell population late after transplantation. Their ability to provide help for generating long-lived alloantibody is likely one of the main mechanisms responsible for the progression of allograft vasculopathy and chronic rejection.

Recent work has suggested that regulatory T cells may be an effective cellular therapy in transplantation. Given the above, adoptive therapy with CD4 regulatory T cells with indirect allospecificity is a rational first choice in attempting to attenuate the development and progression of chronic rejection; those with additional properties that enable inhibition of germinal center alloantibody responses hold particular appeal.

Vías de alorreconocimiento en el rechazo del trasplante y en la tolerancia

Hernán Trimarchi

Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Británico de Buenos Aires. Jefe del Equipo de Trasplante Renal del Hospital Británico de Buenos Aires.

En la revisión de Jason Ali (et. al.) denominada *Mecanismos de alorreconocimiento en el rechazo y en la tolerancia* [1], se actualizan las vías y señales

Correspondencia

inmunológicas por las cuales las células T reconocen antígenos no propios y se plantean los alcances de estas activaciones que son propias de la trasplantología, es decir, no operan en respuestas convencionales a antígenos convencionales.

Las células T del receptor son capaces de reconocer aloantígenos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad no propio luego de que estas hayan sido internalizadas y procesadas por células

presentadoras de antígenos del receptor. A esta vía se la llama vía indirecta. Por otra parte, y como hecho único de la trasplantología, los aloantígenos del complejo mayor de histocompatibilidad pueden ser reconocidos por las células T del receptor como antígenos no propios en la superficie de las células presentadoras de antígenos del donante. A esta vía se la llama vía directa y es clásicamente vista como un circuito de corta duración. Por último, se ha descrito una vía llamada semidirecta, en la que el aloantígeno es internalizado por la célula presentadora de antígenos del receptor y, en lugar de procesarse, se presenta intacta en la superficie celular. Estas tres vías difieren en la intensidad de los clones de células T reclutadas y en la duración de la respuesta inmune. Una clara comprensión de estas complejas redes activadas en los procesos inmunes de alorreconocimiento es clave para elaborar futuras estrategias exitosas dirigidas a prolongar la sobrevivencia de los injertos.

Un detalle no menor para abordar los fenómenos de tolerancia y rechazo es el de recordar que si bien el endotelio del injerto es parcialmente reemplazado por células progenitoras derivadas del receptor, el parénquima del injerto permanece siendo del donante en cuanto a su origen genético. De esta forma, sólo las células T CD8 efectoras que se encaucen por la vía directa al reconocimiento de aloantígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I en el injerto pueden causar una injuria citolítica. Este fenómeno es de corta duración en el postrasplante.

El otro tema a tener en cuenta es que las vías indirectas están muy vinculadas al rechazo crónico y son exclusivas de la aloinmunidad de las células TCD4, que tiene un origen inflamatorio e inmunológico humoral y es activado por más de un mecanismo que se desata subrepticamente en años y lleva a la disfunción terminal del injerto. Por ejemplo, los rechazos crónicos en general tienen una base humoral a través de la formación de anticuerpos antiHLA clase I y/o clase II del receptor contra el donante u otros tipos de aloantígenos no HLA, y en los que el complemento puede o no estar activado. Esto explica por qué hay rechazos humorales tanto agudos como

crónicos que son C4d negativos. Por último, los aloantígenos HLA, debido a su alto polimorfismo, son más relevantes para activar las vías indirectas que requieren de un procesamiento por parte de las células presentadoras de antígenos del receptor. En este sentido, para un injerto con alto mismatch, las respuestas indirectas contra esos aloantígenos HLA no compartidos serán las que predominen. Vale destacar que el desarrollo de aloanticuerpos de clase II es de peor pronóstico que el desarrollo de aquellos de clase I. Por otro lado, no sólo hay ciertos HLA que son más inmunogénicos que otros, sino que su expresión en cuanto al grado de severidad depende en parte también de la inmunidad del donante y de su epigenética. Finalmente, es tan importante el manejo del donante en el período periablación y en el grado de daño en la isquemia fría y en la isquemia reperfusión, que un mal o un pobre manejo (que en general se ve reflejado en el retardo de la función del injerto) tiene un alto impacto en la activación de la vía indirecta, cuyo corolario final será el desarrollo de anticuerpos anticlase I y clase II.

Como resumen de este artículo de Jason Ali, se podría concluir que:

Aunque la activación de la vía directa de las células TCD8 finaliza al corto tiempo postrasplante, no queda claro si una vez activada -sobre todo si aceptamos el fenómeno de memoria de los linfocitos T- pueda contribuir a la progresión de la lesión vascular y a la glomerulopatía crónica del trasplante.

La vía indirecta de las células T CD4 puede mediar el daño tardío del injerto actuando como una población efectora citotóxica o como células colaboradoras (helper) para el desarrollo de aloinmunidad humoral. Si estas CD4 además ayudan al rol efector de las CD8 aún no se puede descartar.

Aunque las células T CD4 reguladoras específicas de un aloantígeno son más proclives a prevenir el daño vascular crónico que las T reguladoras inespecíficas, es un tema que requiere más estudio y clarificación ya que hay terapias inmunosupresoras como la timoglobulina que conllevan a aumentar estas poblaciones en ciertos receptores vivos y el basiliximab en otros como los cadavéricos. Es probable

que las vías indirectas jueguen un papel diferente en su grado de activación, no sólo por el grado de mismatch del HLA, sino por los fenómenos de inflamación en el mantenimiento del donante, de la isquemia reperfusión y el grado y duración de la isquemia fría. El belatacept sin duda es otra droga a tener en cuenta en esta situación, en la que la señal 2 de activación se bloquearía, o los mTOR, que actúan en más de una vía de señalización.

En resumen, la vía indirecta de las células T CD4 y su rol en el rechazo del injerto sirve para asistir a las respuestas tardías a los aloantígenos, que llevarán a la vasculopatía crónica. La existencia de antiHLA clase I y clase II es crítica, aún a títulos bajos a largo plazo. La vía semidirecta parece ser relevante para facilitar la aloinmunidad tardía de las células T CD8 citotóxicas. Las células T reguladoras CD4 indirectas parecerían ser el blanco para avanzar el terapias celulares de tolerancia.

Bibliografía

1. Ali JM, Bolton EM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Alloreognition pathways in transplant rejection and tolerance. *Transplantation* 2013; 96: 681-688.