

# Inmunología en el Transplante

Inmunología Clínica  
2009

## Definición:

Colocar células, tejidos u órganos (injerto) a un individuo (Rc) provenientes de otro individuo (Do) de la misma especie o no, o obtenidos por bioingeniería.

**Células** →

Tx de CPH

**Tejidos** →

Piel- cornea-

hueso- válvulas

**Órganos** →

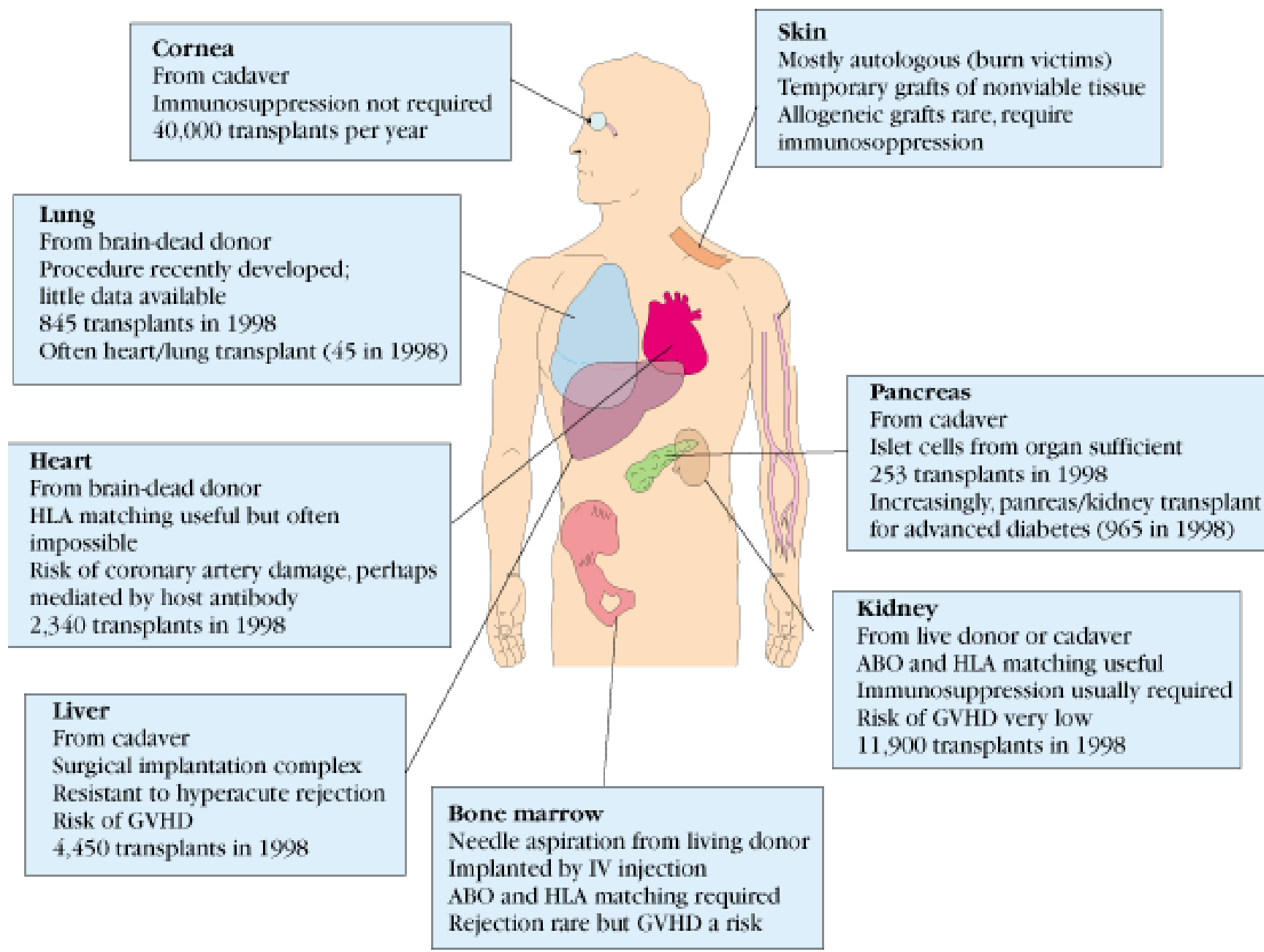
corazón, riñón, hígado,

pulmón, páncreas, intestino.

**Tipos de donante ?**

**DONANTE VIVO**

**DONANTE CADAVERICO**



**Cornea**  
 From cadaver  
 Immunosuppression not required  
 40,000 transplants per year

**Skin**  
 Mostly autologous (burn victims)  
 Temporary grafts of nonviable tissue  
 Allogeneic grafts rare, require immunosuppression

**Lung**  
 From brain-dead donor  
 Procedure recently developed;  
 little data available  
 845 transplants in 1998  
 Often heart/lung transplant (45 in 1998)

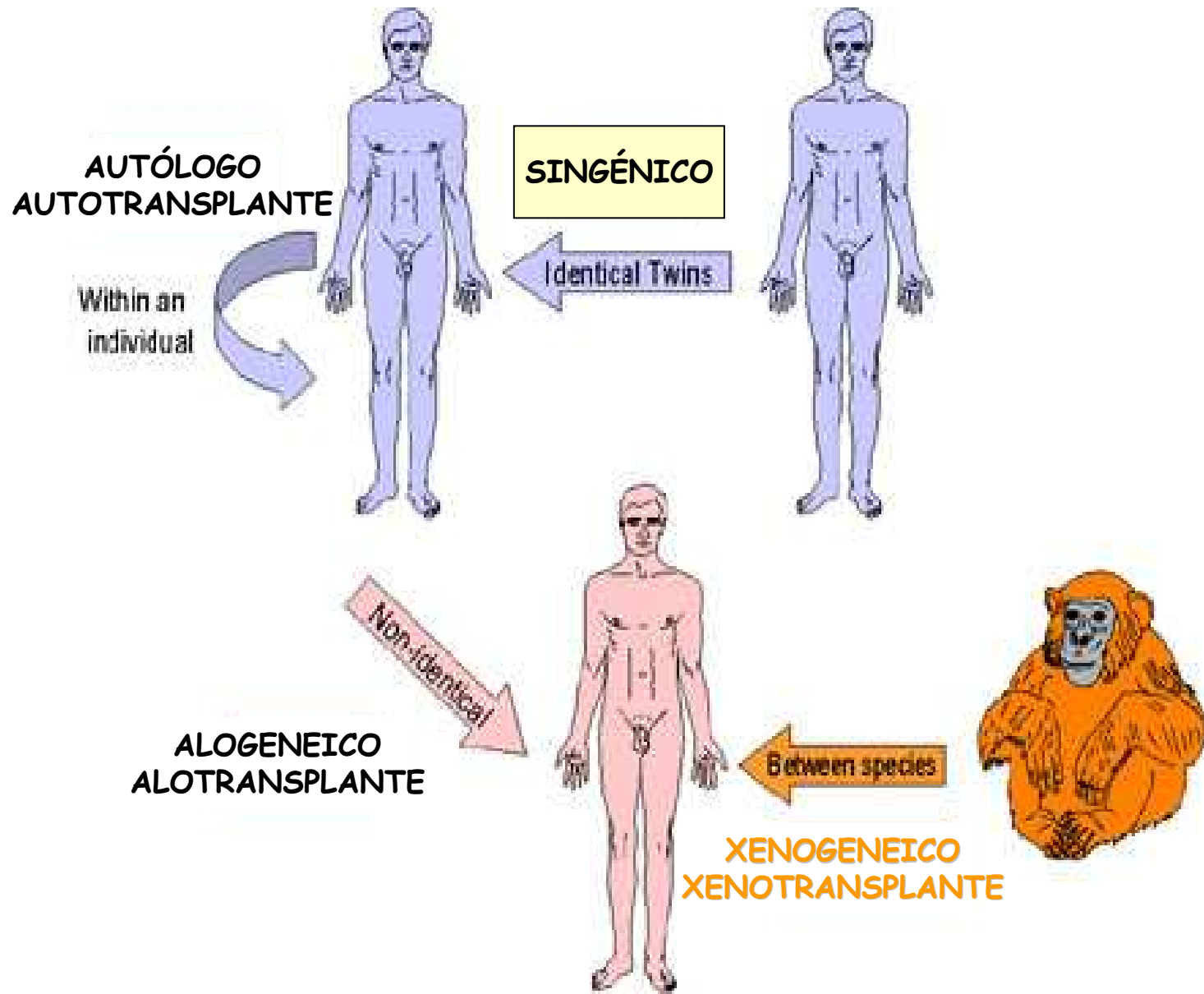
**Pancreas**  
 From cadaver  
 Islet cells from organ sufficient  
 253 transplants in 1998  
 Increasingly, pancreas/kidney transplant  
 for advanced diabetes (965 in 1998)

**Heart**  
 From brain-dead donor  
 HLA matching useful but often  
 impossible  
 Risk of coronary artery damage, perhaps  
 mediated by host antibody  
 2,340 transplants in 1998

**Kidney**  
 From live donor or cadaver  
 ABO and HLA matching useful  
 Immunosuppression usually required  
 Risk of GVHD very low  
 11,900 transplants in 1998

**Liver**  
 From cadaver  
 Surgical implantation complex  
 Resistant to hyperacute rejection  
 Risk of GVHD  
 4,450 transplants in 1998

**Bone marrow**  
 Needle aspiration from living donor  
 Implanted by IV injection  
 ABO and HLA matching required  
 Rejection rare but GVHD a risk



# TIPOS DE TRANSPLANTE

La respuesta inmune del receptor frente al tejido del donante limita el éxito del trasplante

**RECHAZO O FRACASO DEL INJERTO**

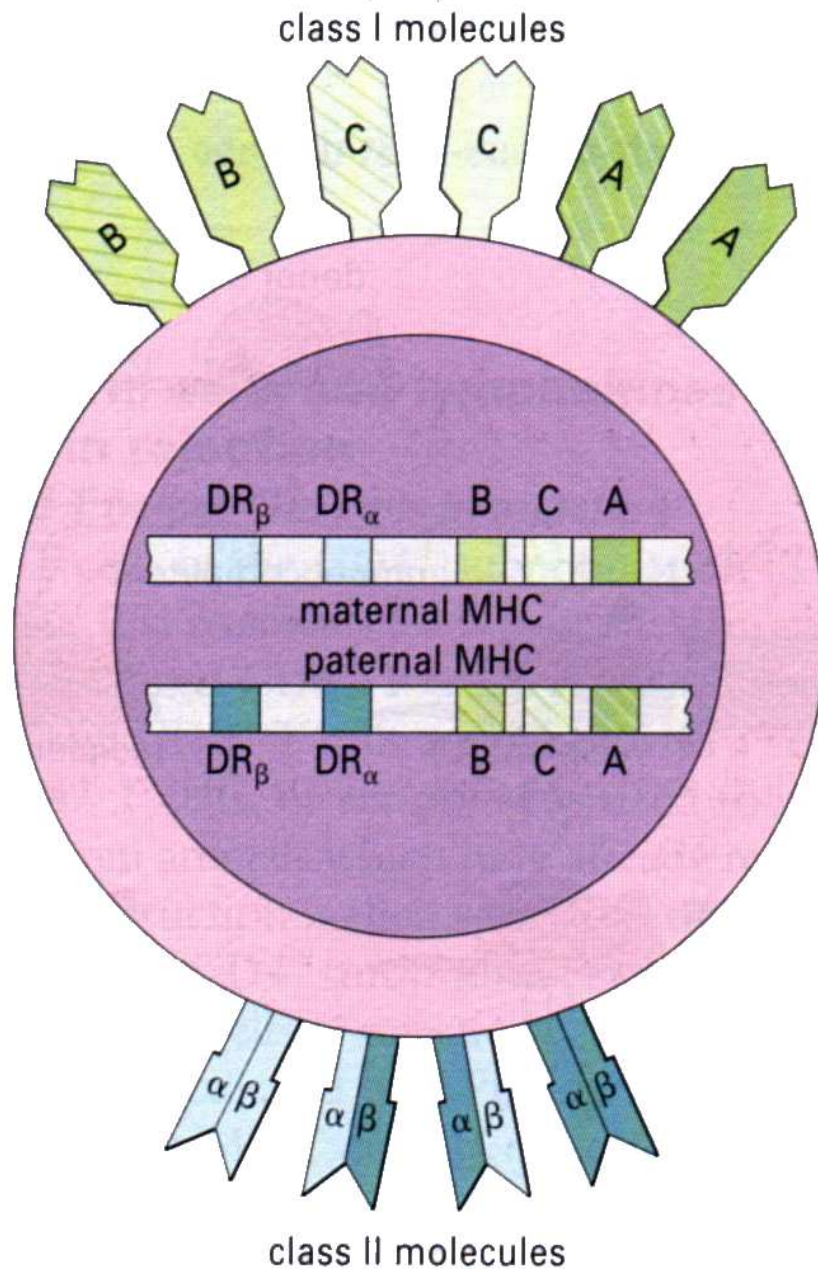
# Antígenos de Histocompatibilidad

- Ag. CMH (antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad)
- mHAg (Ag. Menores de Histocompatibilidad )

# ¿QUÉ SON LOS ANTÍGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD?

- SON PÉPTIDOS ENDÓGENOS O DERIVADOS DE PROTEÍNAS POLIMÓRFICAS ALOGÉNICAS, PRESENTADOS A LOS LT DEL R<sub>c</sub> POR MOLÉCULAS MHC DEL RECEPTOR
- SON RESPONSABLES DE RECHAZO ENTRE INDIVIDUOS HLA IDÉNTICOS.
- LOS ANTÍGENOS MÁS ESTUDIADOS SON LOS CODIFICADOS EN EL CROMOSOMA Y, QUE PROVOCAN EL RECHAZO DE INJERTOS DE DONANTES MASCULINOS EN RECEPTORES FEMENINOS.
- RESPONSABLES DEL RECHAZO CRONICO ?





**MHC**  
 -Poligénico  
 -Polimorfico  
 -codominancia

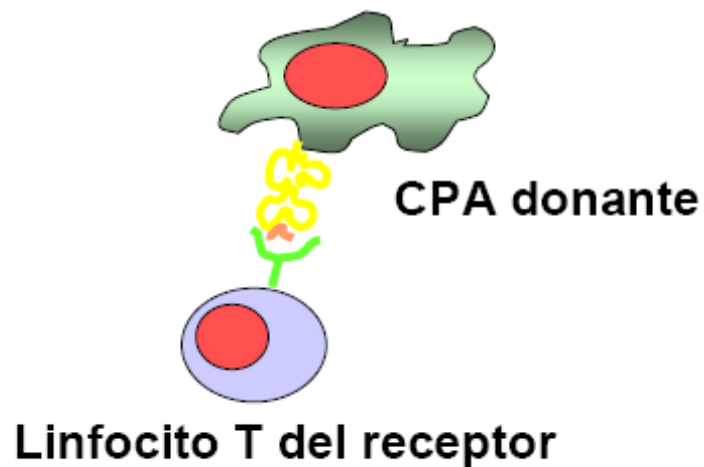
# ALORRECOCIMIENTO

- Vía de presentación directa
- Vía de presentación indirecta

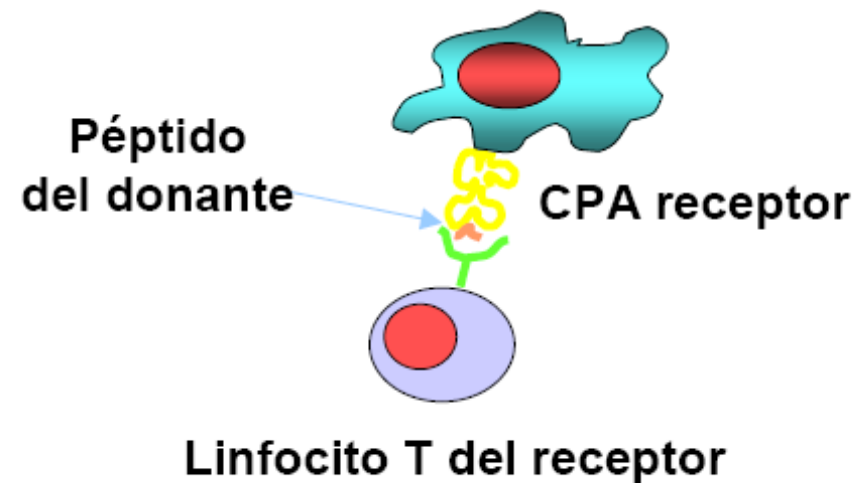
# Vías de activación alogeneica

---

## VÍA DIRECTA

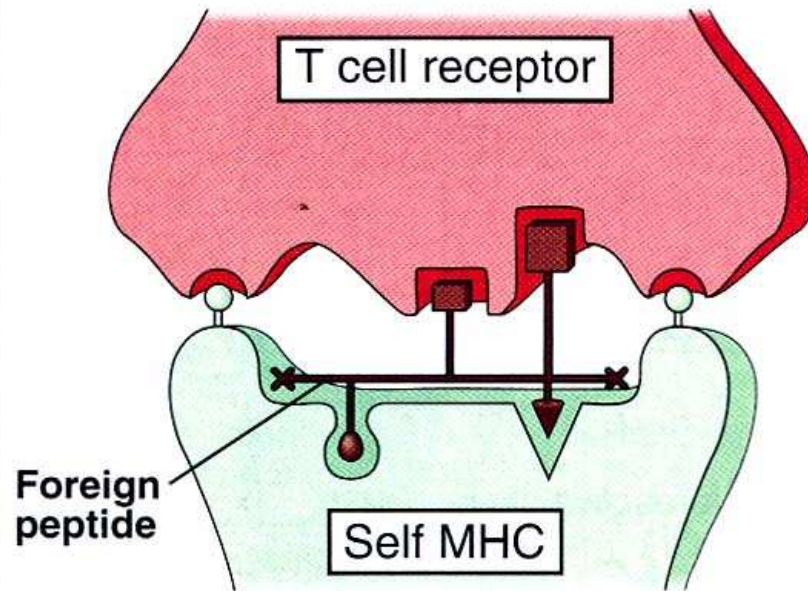


## VÍA INDIRECTA



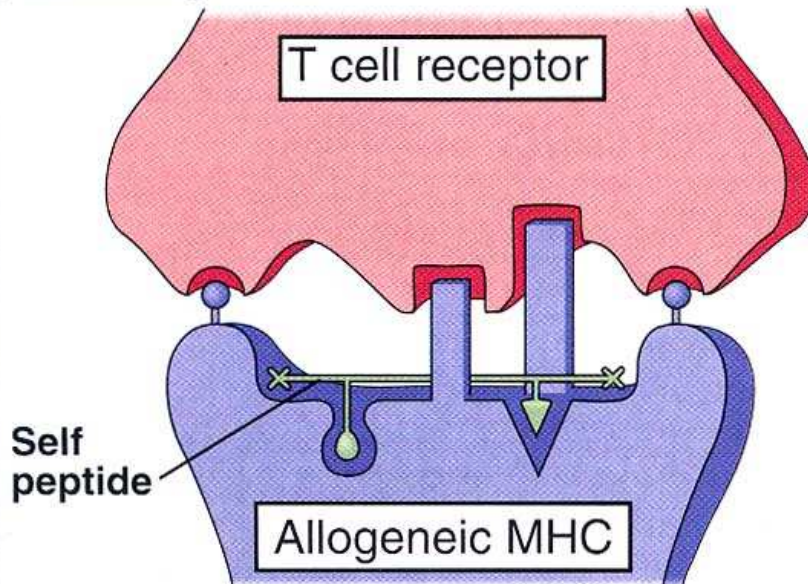
**Activación T alogeneica**

**A Normal**



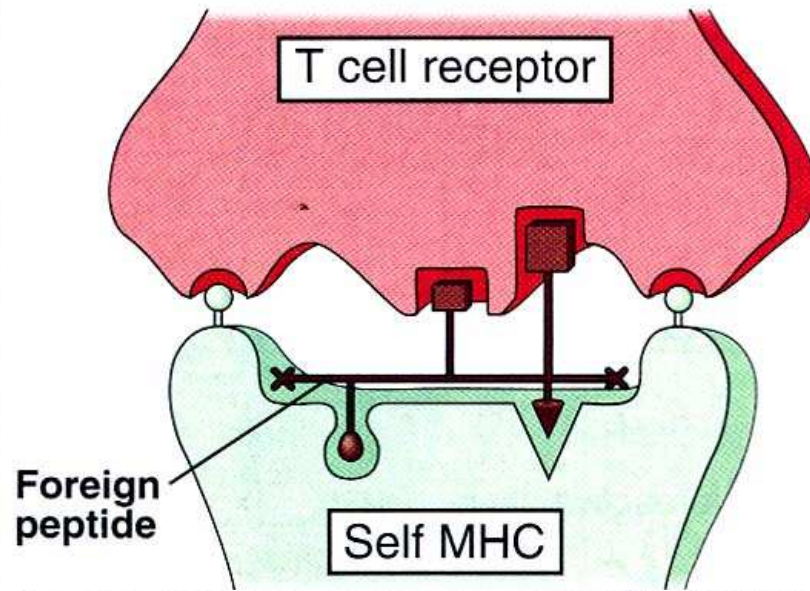
Self MHC molecule presents foreign peptide to T cell selected to recognize self MHC-foreign peptide complexes

**B Allorecognition**



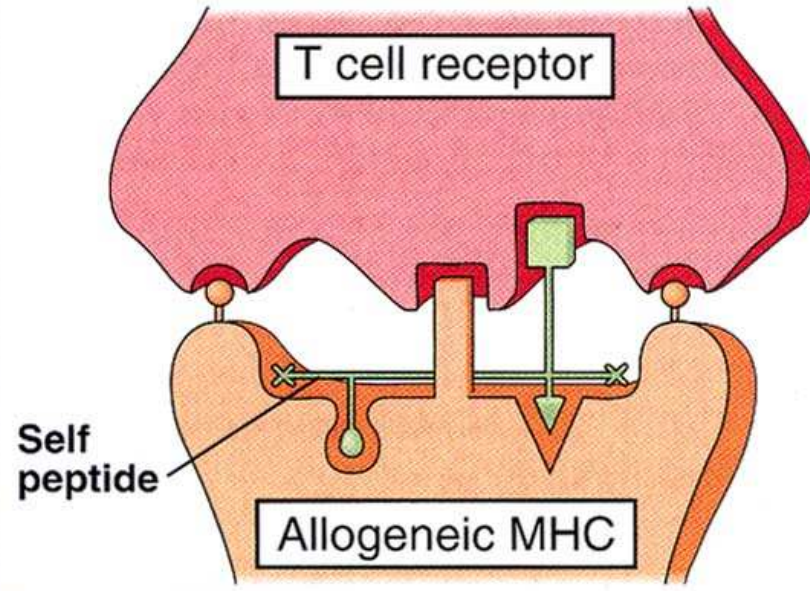
The self MHC-restricted T cell recognizes the allogeneic MHC molecule whose structure resembles the self MHC-foreign peptide complex

**A Normal**



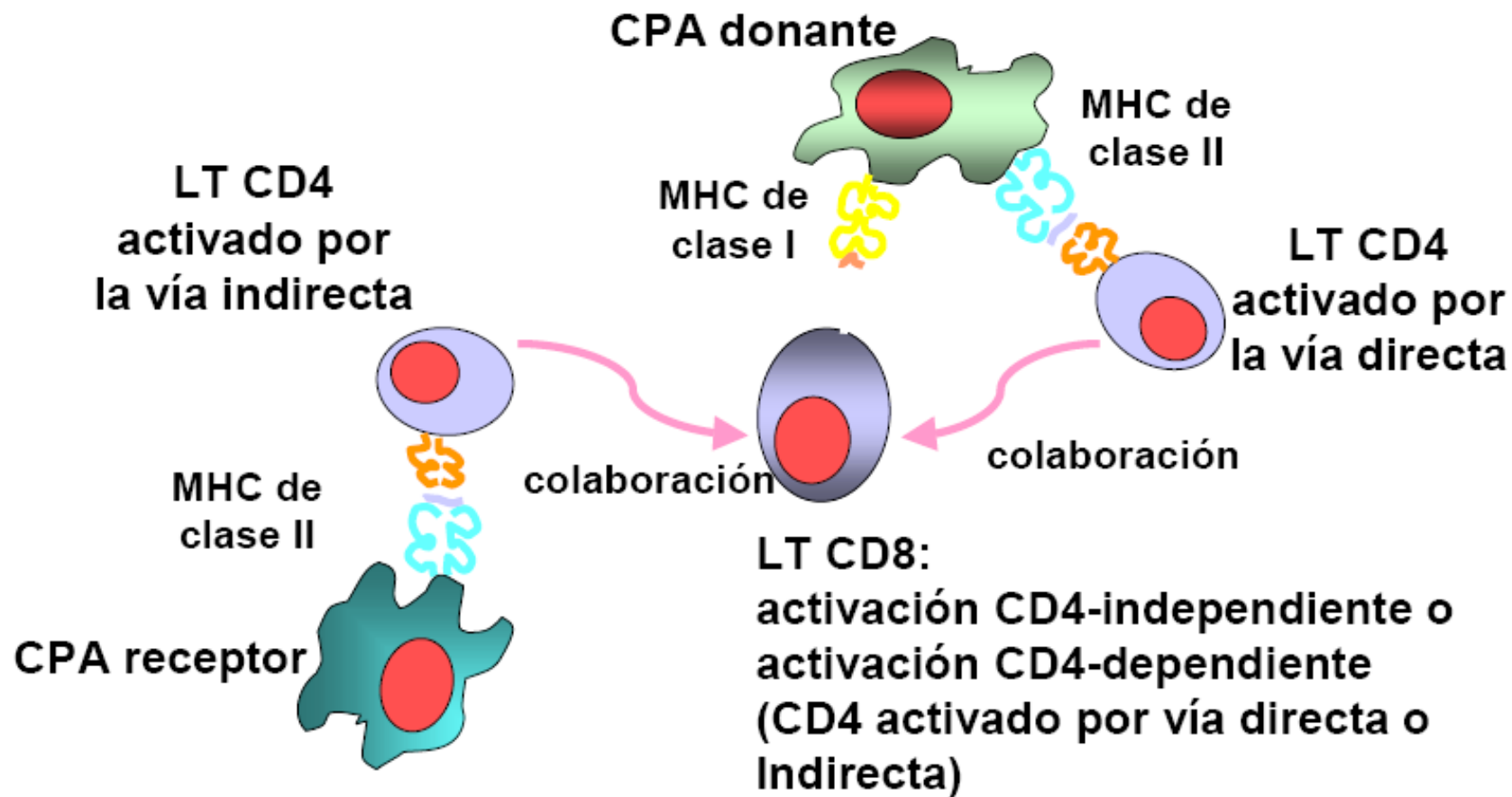
**Self MHC molecule presents foreign peptide to T cell selected to recognize self MHC-foreign peptide complexes**

**C Allorecognition**



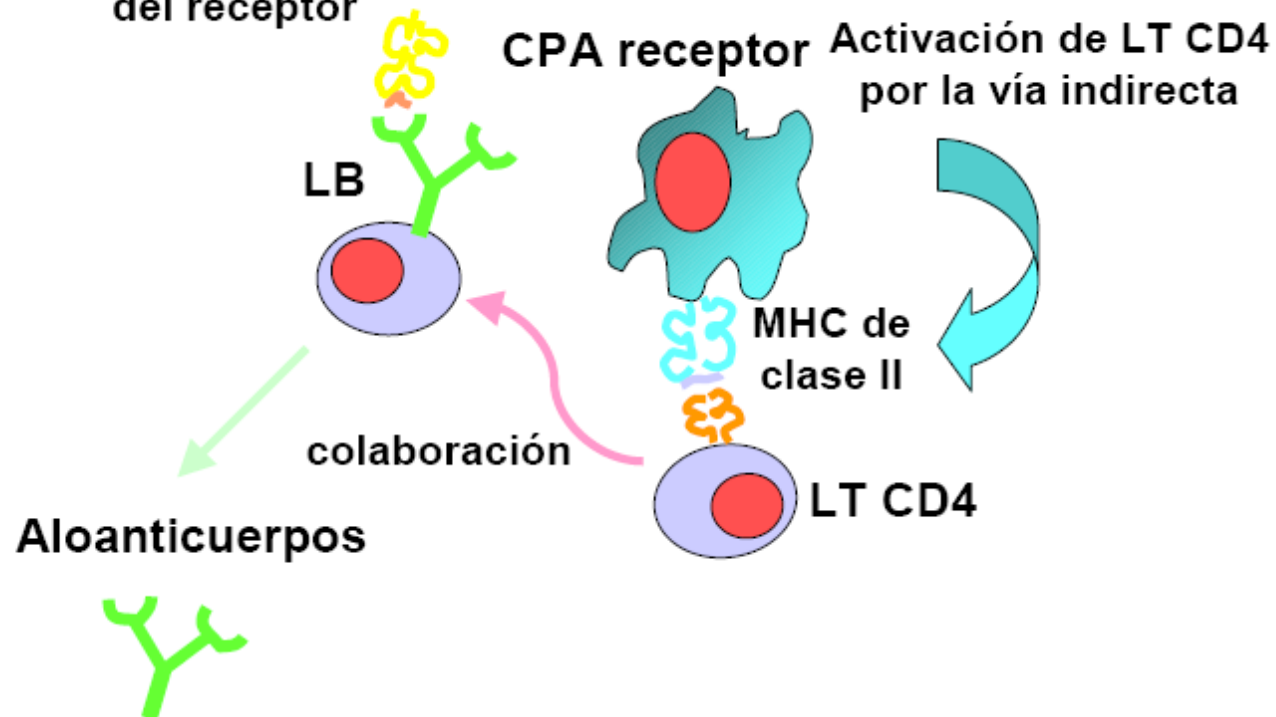
**The self MHC-restricted T cell recognizes a structure formed by both the allogeneic MHC molecule and the bound peptide**

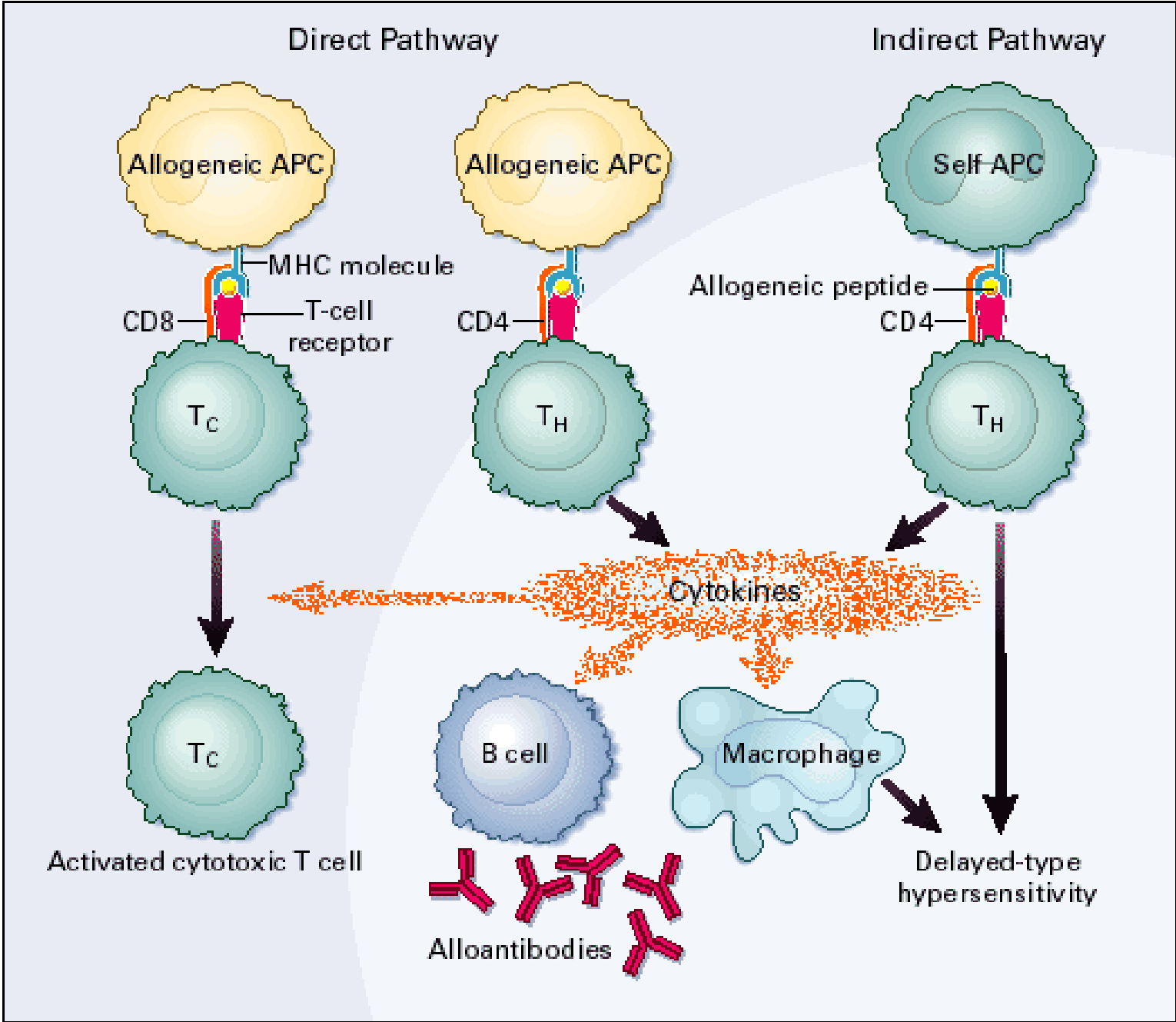
# Activación de linfocitos T CD8 y CTL



# Activación de linfocitos B y aloanticuerpos

MHC de clase I del donante  
captadas por linfocitos B  
del receptor

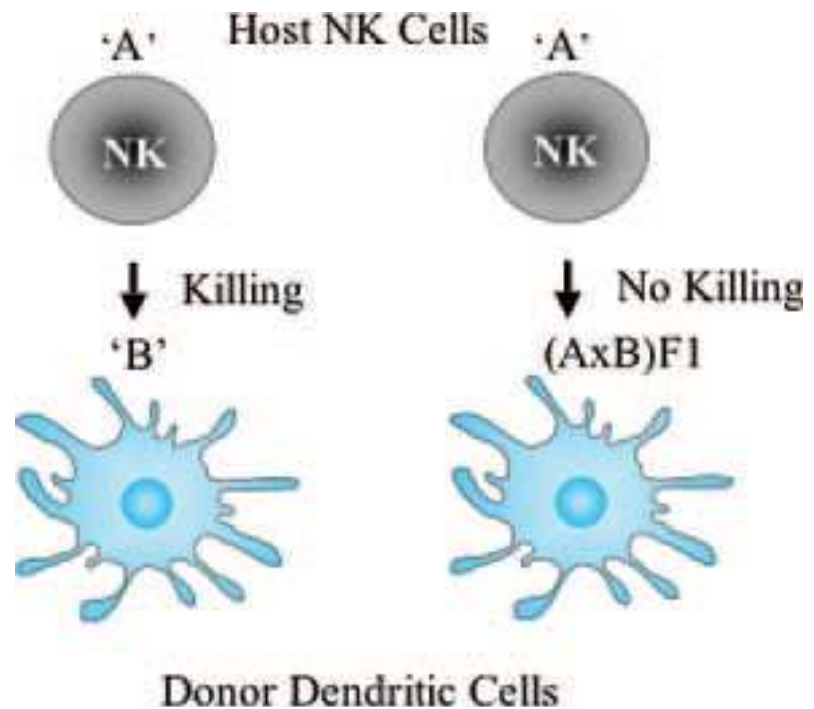






# Papel de NK?

- Reconoce MHC-I del donante como extraño y lisa CD del donante eliminando la "respuesta directa" y favoreciendo la tolerancia.
- Pero no puede eliminar una CD semialogénica (MHC propios con péptidos extraños) que lleva a la "respuesta indirecta".
- Favorece la tolerancia en los primeros estadios

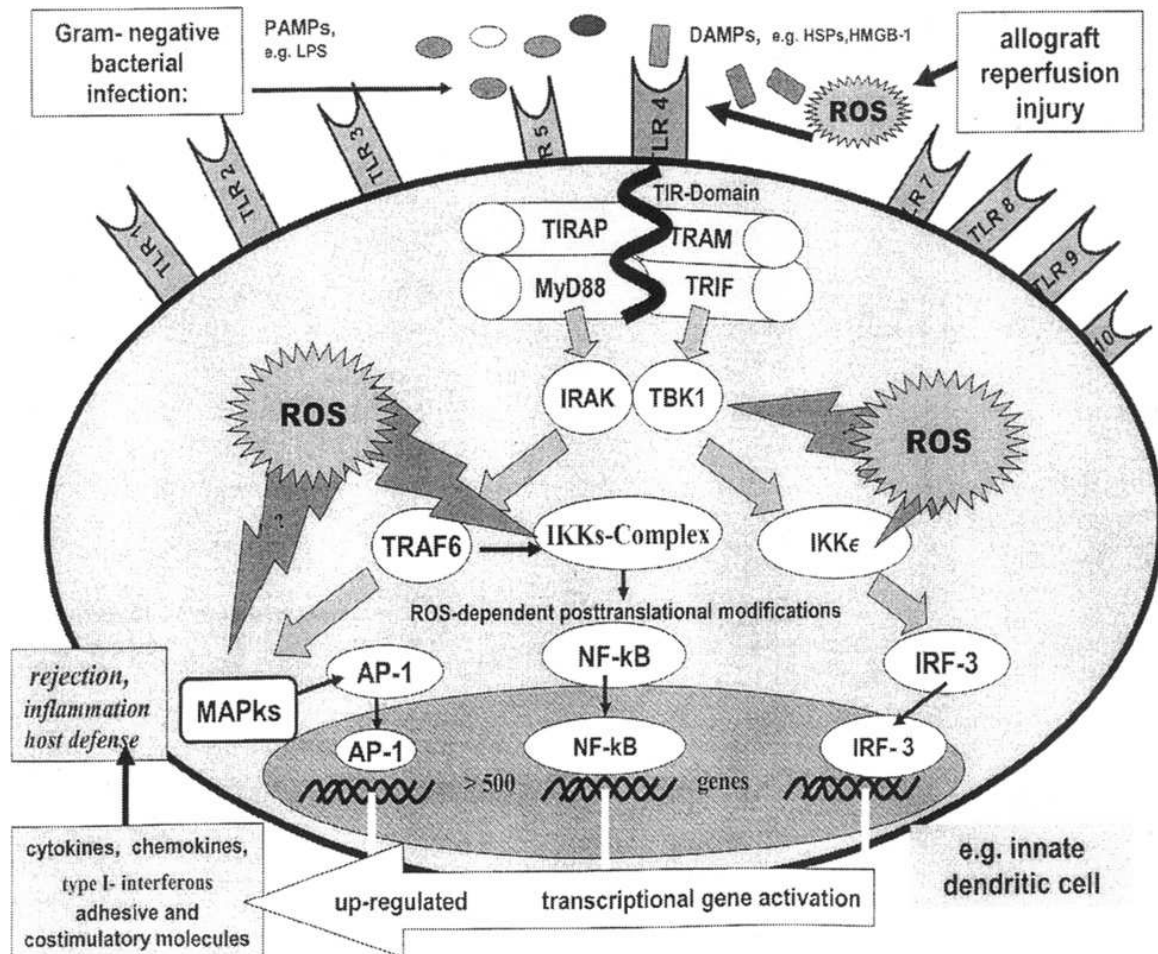


# I Innata?

- Respuesta inflamatoria Ag independiente
- Sensan moléculas derivadas del donante relacionadas con tejido dañado o estresado.
- Ej: la isquemia y la cirugía liberan moléculas endógenas capaces de activar PRR, de incrementar su expresión.
- Amplifican la respuesta

# Patrones moleculares asociadas a daño? DAMPs

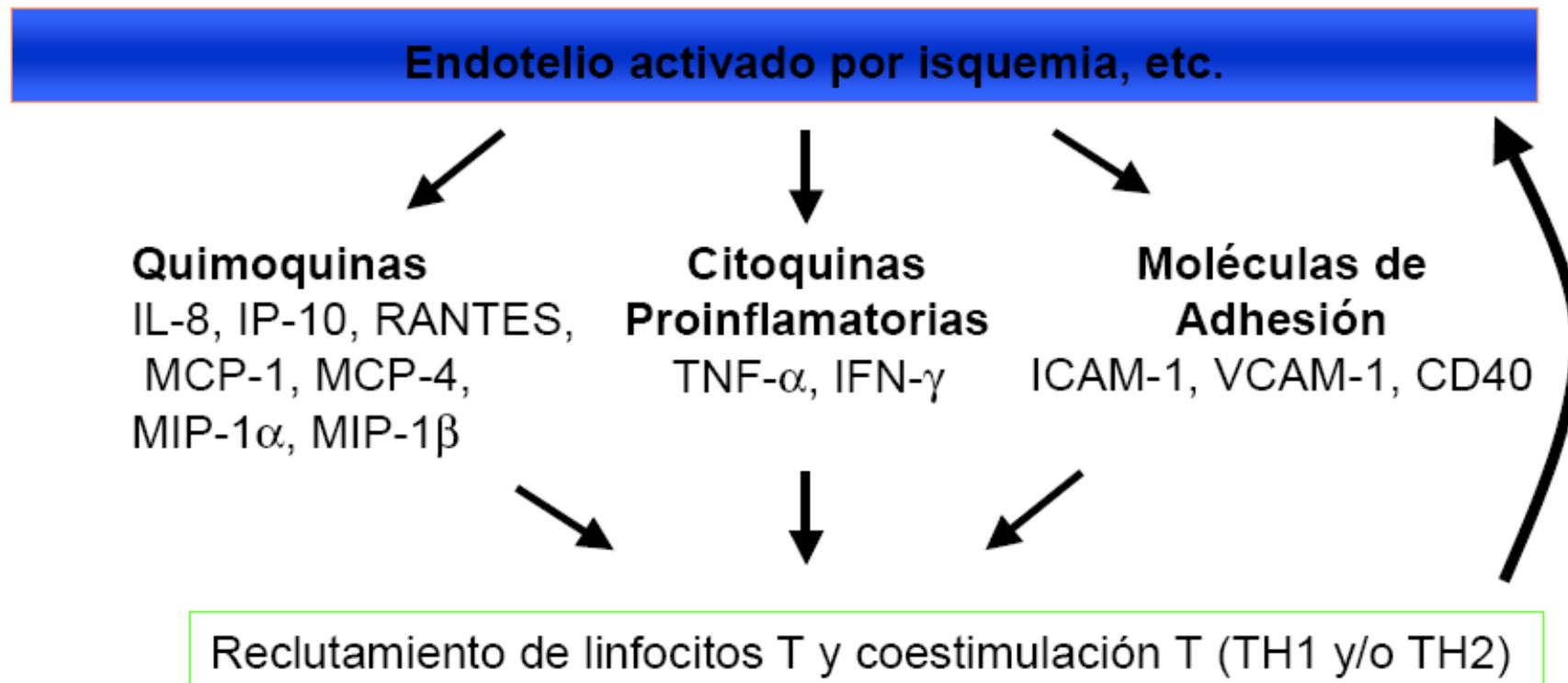
- Hialuronano, heparansulfato, fibronectina, HSP- 60, HSP-70, gp96, HMGB1.
- Ausencia de señales de daño presentación antigénica sin coestimulación tolerancia periférica



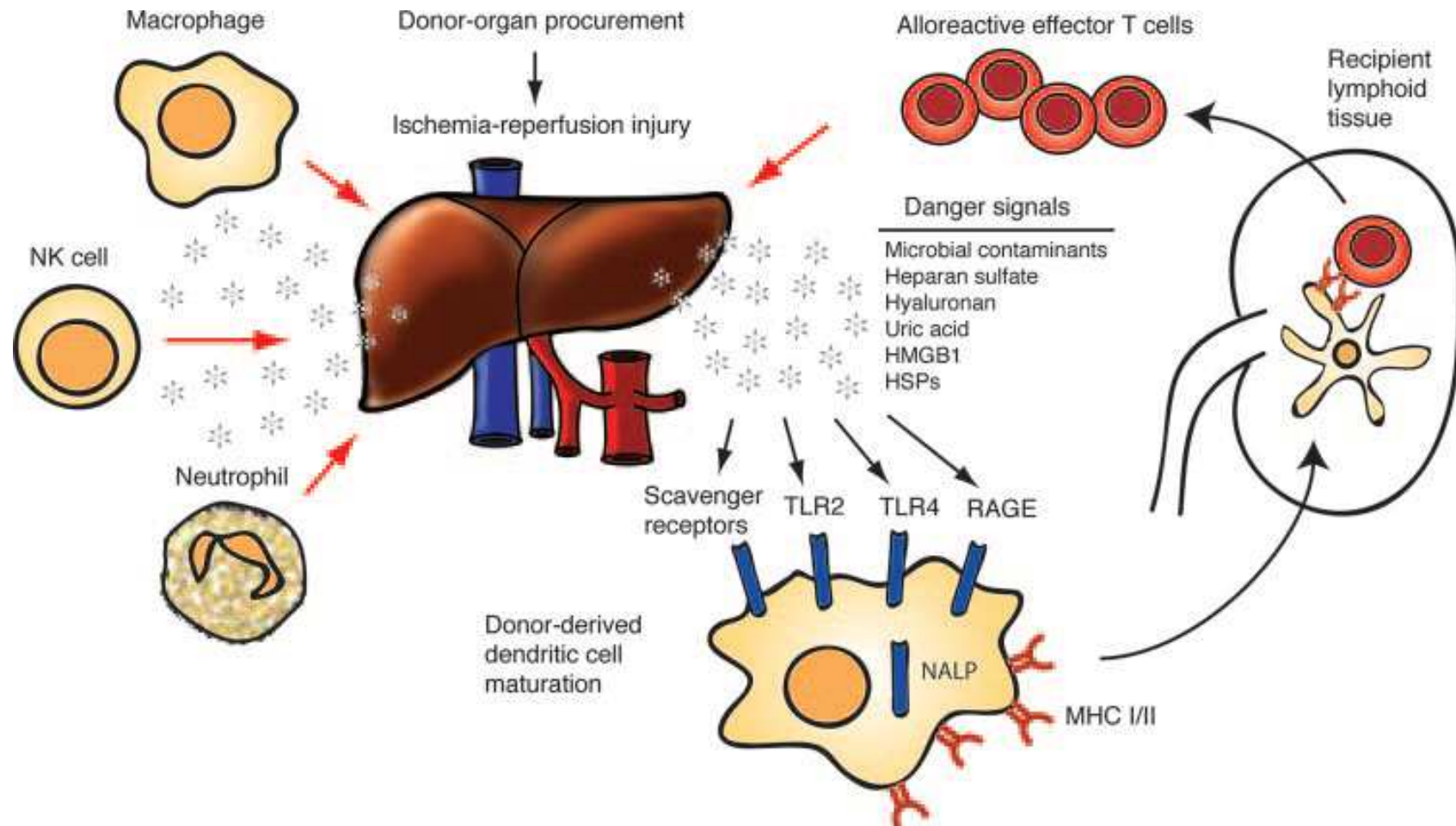
- HA: glicosaminoglicano , componente de la matriz extracelular, abundante en médula renal, ligando de CD44
- Interacciona con TLR2 y TLR4
- Críticos en la inflamación inducida por isquemia renal

# Endotelio y transplante

---



# Resumiendo.....



# RECHAZO

- HIPERAGUDO
- AGUDO Acelerado
- AGUDO
- CRONICO



# Tiempo de reaccion de rechazo

tipos de rechazo	tiempo	causa
hiperaguda	minutos- horas	anticuerpos preformados antidador
acelerada	dias	reactivacion de células T sensibilizadas (rta secundaria)
aguda	dias-semanas	activacion primaria de celulas T
cronica	meses-años	causas poco claras: reactividad cruzada de Ac, complejos inmune, reaccion celular baja,

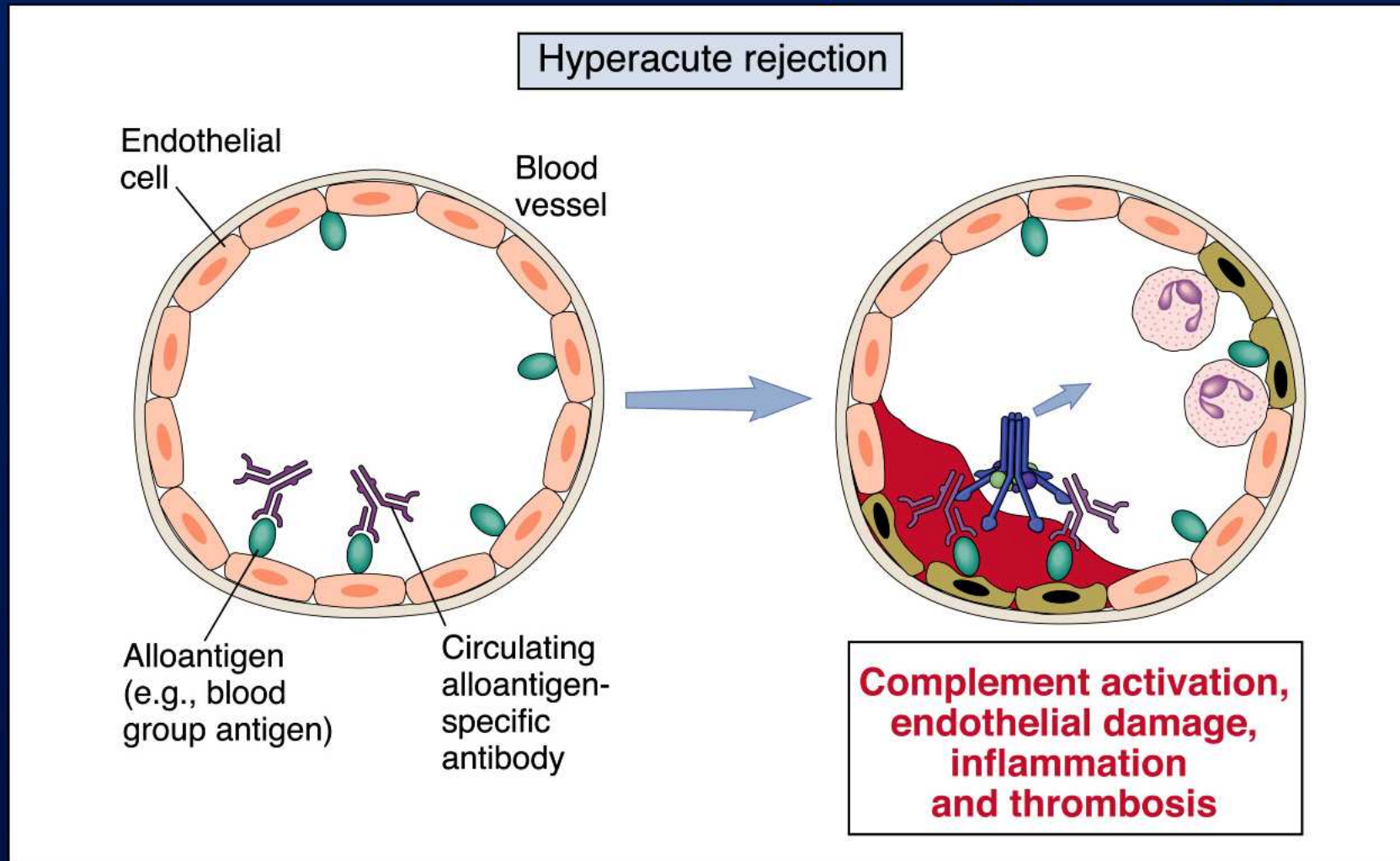
# Soluciones...

- **Rechazo Hiperagudo**: cross-match

- Rechazo Agudo:

- Rechazo Crónico

# Immune mechanisms of graft rejection (a)



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 16-7a

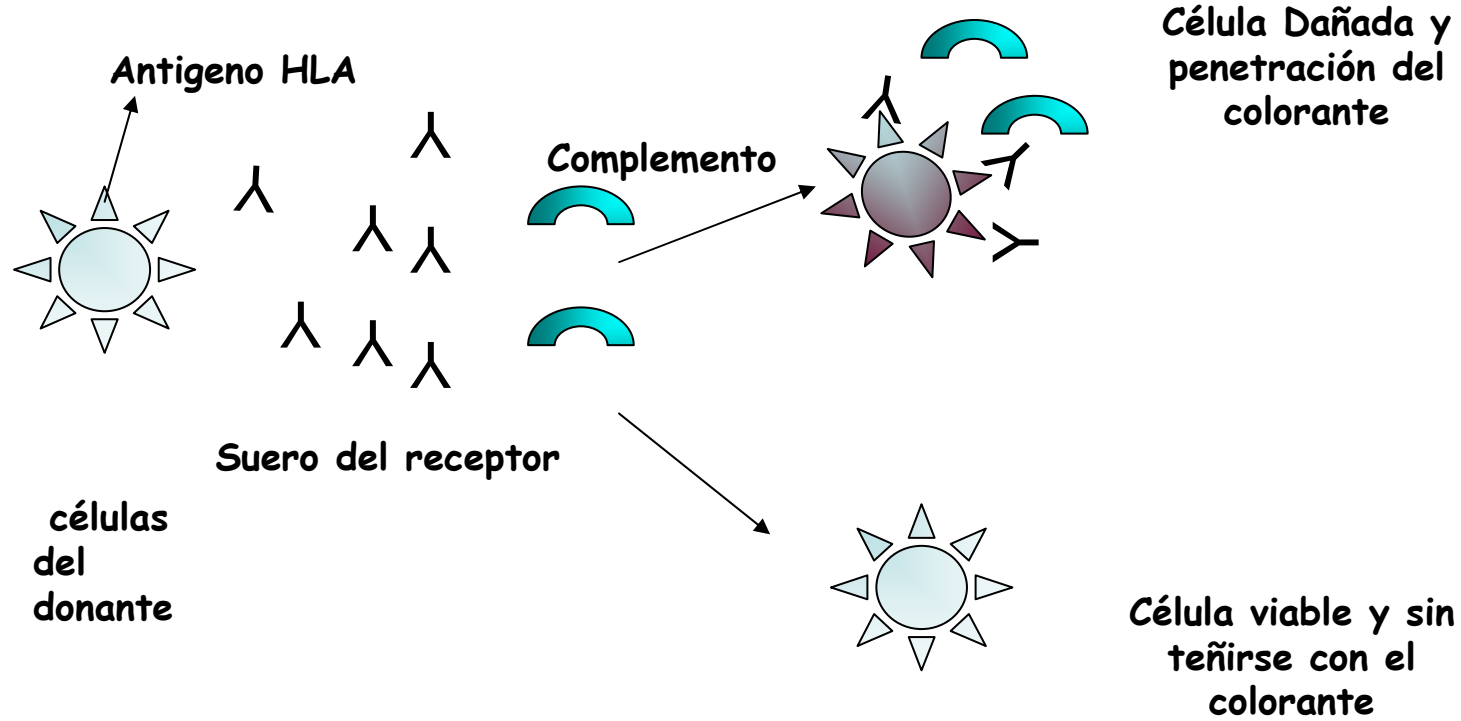
# Rechazo Hiperagudo

- \* **Causa: isohemaaglutininas preformadas anti-ABO o anticuerpos anti-HLA en cantidad suficiente.**
- \* **Mecanismo: unión al endotelio vascular - fijación del complemento - activación del C  $\Rightarrow$  activación de la coagulación  $\Rightarrow$  trombosis.**

# CROSSMATCH

Técnica que permite detectar Anticuerpos dirigidos al MHC → anti- HLA

# Cross-match



# PRE INMUNIZACION ANTI-HLA

## *Consecuencias de su detección:*

- ⊕ Alargamiento del período de espera del injerto.
- ⊕ La existencia de un cross-match (+) es una contraindicación al injerto que ya nadie cuestiona.

## *Causas:*

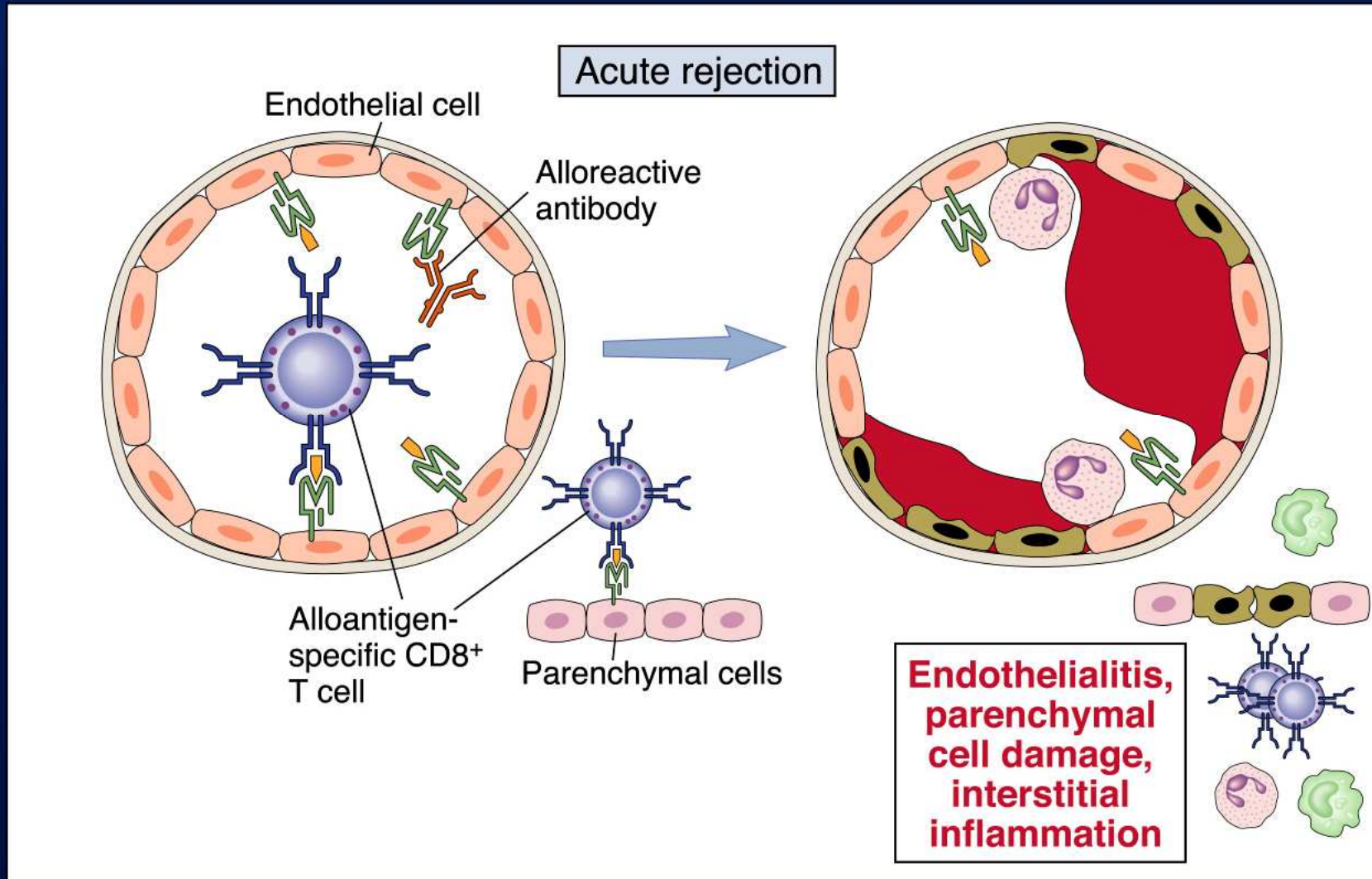
- ⊕ Transfusiones pre-injerto.
- ⊕ Embarazos.
- ⊕ Rechazo de un primer injerto incompatible (favorece la hiperinmunización con más de 80 % de células de panel).

# Soluciones...

- Rechazo Hiperagudo:
- Rechazo Agudo:** Tipificación HLA
- Rechazo Crónico



# Immune mechanisms of graft rejection (b)



# TRANSPLANTE RENAL

## Compatibilidad

A- Compatibilidad según el genotipo: Excelencia en los resultados si el injerto se realiza entre hermanos genéticamente idénticos para HLA.

B- Compatibilidad por locus: Peso de cada locus tomado individualmente muestra la siguiente jerarquía: DR > B > A. Los antígenos del locus C no han mostrado su rol en trasplante.

Los locus DQ y DP no han evidenciado su peso en trasplante de órganos sólidos, sobre todo el DP recientemente accesible a las técnicas de tipificación rutinarias.

# PRUEBAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD PARA TRANSPLANTE RENAL

## DIAGRAMA DE FLUJO

### A) Evaluación Inmunitaria preliminar

#### 1.- Paciente

- Tipificación HLA Clase I y Clase II.
- Tipificación ABO / Rh.
- Cross-match (anticuerpos reactivos en suero contra antígenos HLA).

#### 2.- Donantes vivos relacionados (padres, hermanos)

- Tipificación HLA Clase I y Clase II.
- Tipificación ABO / Rh.
- Cross-match (células de donantes c/ suero del receptor buscando anticuerpos anti - HLA).

**PRUEBAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD PARA  
TRANSPLANTE RENAL  
DIAGRAMA DE FLUJO**

**B) Seleccionar donante vivo relacionado**

- Se basa en:
  - Compatibilidad ABO.
  - Mejor "match" para antígenos HLA.
  - Cross-match previo negativo.

**C) Si no existe un donante vivo relacionado, inscribir al paciente en lista de espera para riñón con donante cadavérico.**

- Cross-match contra panel celular mensual o trimestral.

## DNA Extraction



## DNA amplification using DYNAL Sequence-Specific Primers (SSP)



Matched



Amplification



Mismatched



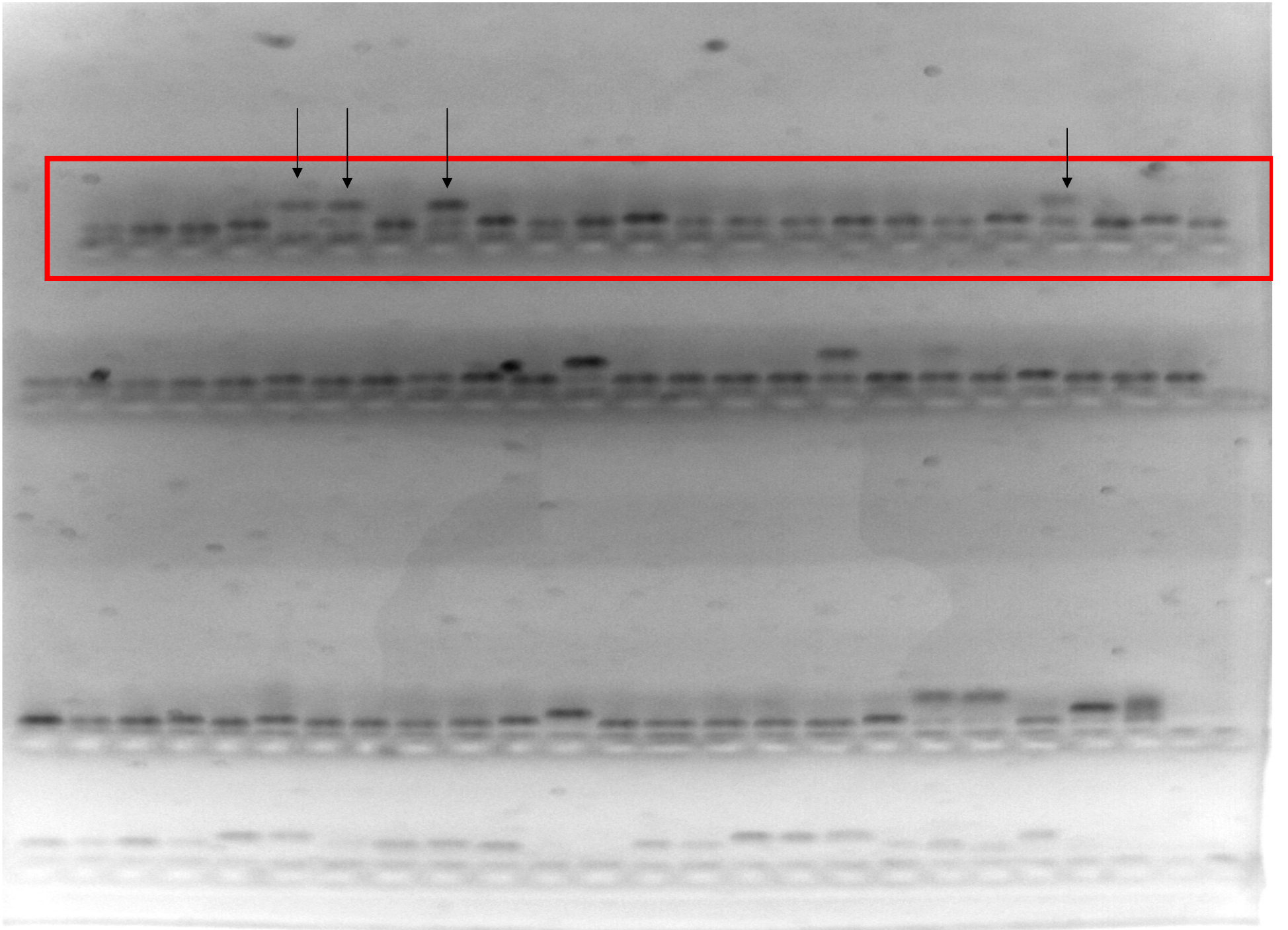
No Amplification



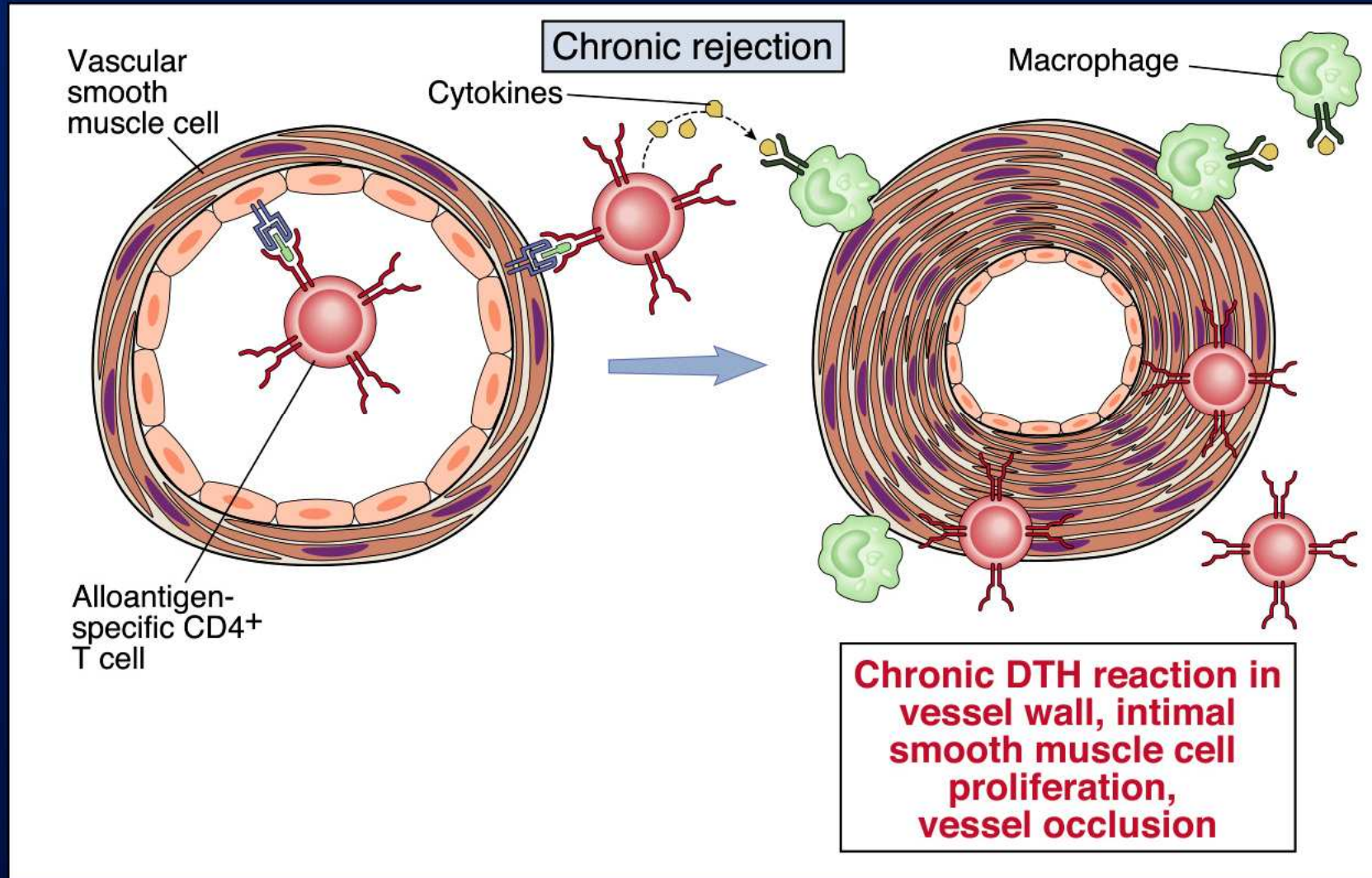
## Detection



Interpretation  
Using *SSPTool*<sup>TM</sup>



# Immune mechanisms of graft rejection (c)



# Fármacos inmunosupresores

## Convencionales

### Anticalcineurínicos

- **Ciclosporina**
- **Tacrolimus (FK506)**

### Corticoides

### Antiproliferativos

- **Azatioprina**
- **Micofenolato**  
**Mofetil**

### Sirolimus

## Antilinfocitarios

### Policlonales

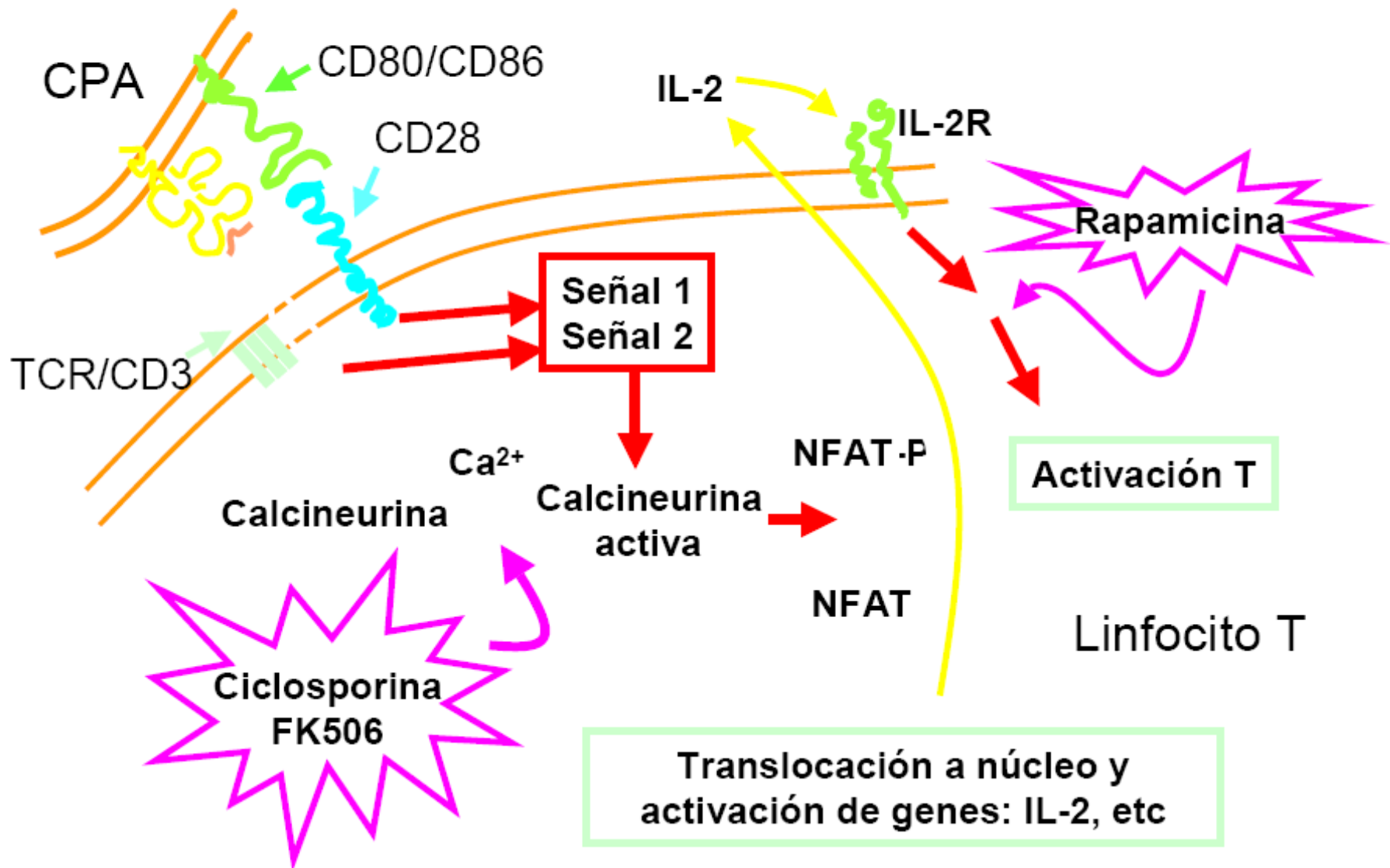
- **ATG/ALG**

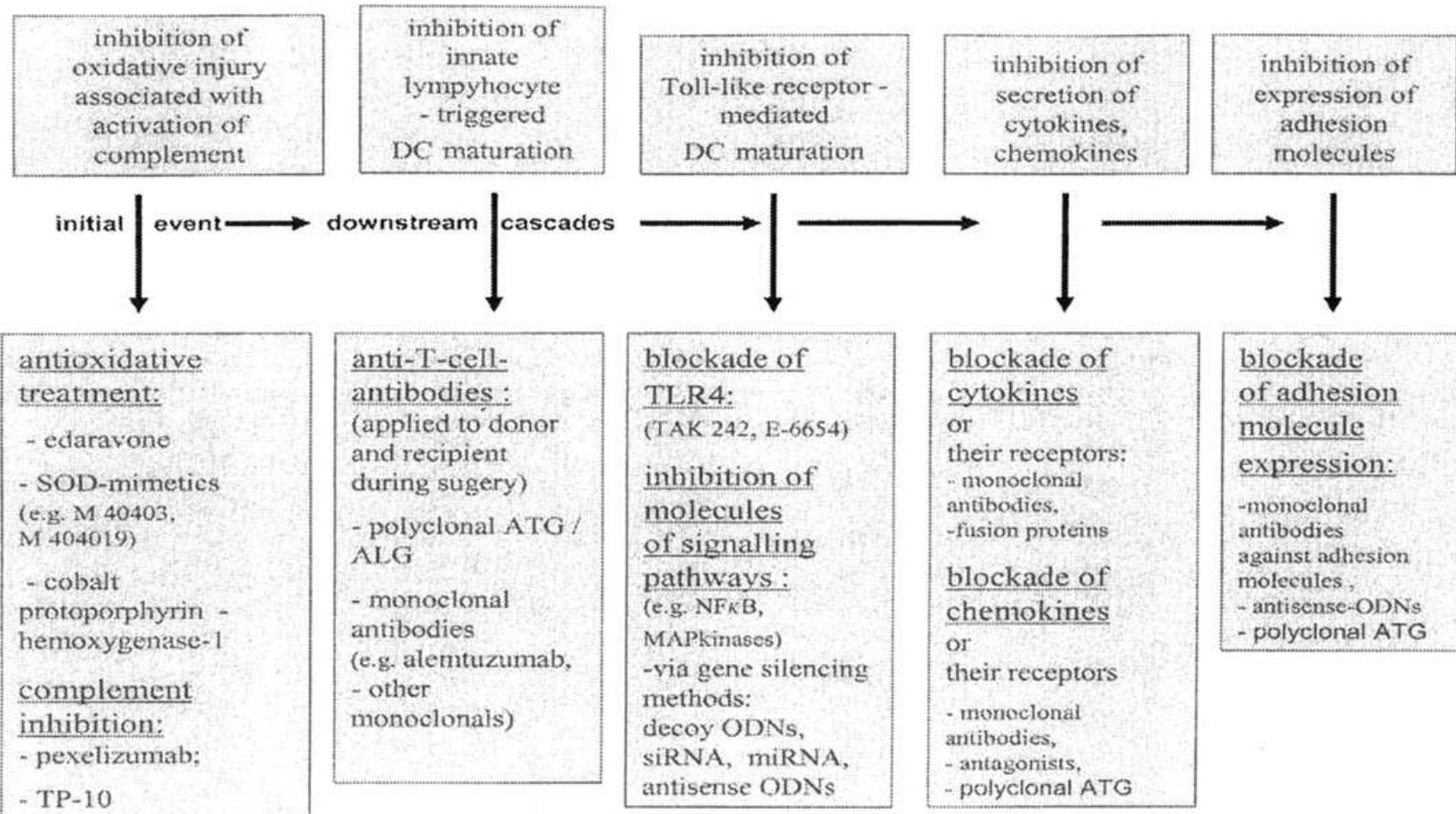
### Monoclonales

- **OKT3**
- **Daclizumab**
- **Basiliximab**



# Drogas inmunosupresoras





# Nuevas estrategias tolerogénicas

---

Bloqueo de coestimulación

CD28 - CD80/CD86 con CTLA4-Ig

CD40 - CD154 (CD40L) con  $\alpha$ -CD154 humanizado

CTLA4-Ig +  $\alpha$ -CD154

Quimerismo (mixto y microquimerismo)

---

Tolerancia:   deleción - anergia - supresión  
ausencia de respuesta inmune destructiva

# XENOTRANSPLANTE?

- Gran demanda de órganos que supera la procuración
- Semejanzas inmunológicas con el humano
- Cerdos.....
- Inconveniente: RECHAZO  
HIPERAGUDO