
ARTÍCULO ESPECIAL

Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad

Alondra López-Martínez,* Claudia Chávez-Muñoz,* Julio Granados*

* Departamento de Inmunología y Reumatología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

INTRODUCCIÓN

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) está conformado por un conjunto de genes cuyos productos son expresados en la superficie de las células del sistema inmune. La principal característica de estos genes es su elevado polimorfismo; esto es, la presencia de una gran cantidad de variaciones en cada uno de los individuos. La importancia fisiológica del MHC fue establecida casi dos décadas posteriores a su descubrimiento en 1940, cuando se observó su papel en la respuesta a inmunizaciones. Posteriormente se han descubierto múltiples funciones biológicas, entre las más importantes está la presentación antigénica, su papel en la inmunobiología del trasplante, la formación del repertorio de células T y la autoinmunidad.

CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA DEL MHC

El primer complejo principal de histocompatibilidad se describió en cepas murinas utilizando técnicas de trasplante de tumores y de tejidos entre diferentes cepas de ratones. Esta región se denominó H-2 y es homóloga a otros MHC de otras especies.¹ En humanos no era posible en esa época realizar estudios de trasplante similares a los realizados en murinos, pero gracias al desarrollo de los métodos de transfusión y trasplante alogénico fue posible descubrir la formación de anticuerpos contra las células blancas de la sangre de los donadores. Estos anticuerpos en presencia de complemento lisan los linfocitos de donadores y también células de otras personas. Se concluyó que

estos anticuerpos (aloanticuerpos) reaccionaban en contra de proteínas (aloantígenos) producidas por genes polimórficos que participan en el reconocimiento o rechazo de tejidos extraños. Esfuerzos comunes entre diversas instituciones en todo el mundo permitieron la definición de las diferentes regiones del MHC. Inicialmente estos genes se llamaron antígenos humanos leucocitarios (HLA en inglés), ya que se pensó que eran solamente expresados por leucocitos. Los tres primeros *loci* definidos mediante técnicas de serología se llamaron HLA-A, HLA-B y HLA-C y hoy se conocen como genes o antígenos de clase I. Posteriormente se describieron los *loci* HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, que en conjunto forman parte de los genes de clase II.

Cada variante de un gen polimórfico se denomina alelo, el cual puede estar en ambos cromosomas (homocigocidad) o ser diferente para cada cromosoma (heterocigocidad). El grupo total de alelos del MHC (clases I, II y III) detectados en un cromosoma se denomina haplotipo. Los dos haplotipos de cada individuo constituyen el genotipo. Padre y madre transmiten, cada uno de ellos, un haplotipo el cual se hereda de forma codominante. La frecuencia de cada alelo y haplotipos varía entre cada una de las poblaciones. En humanos algunos alelos de clase I y clase II se heredan en grupo o en conjunto y se recombinan con muy baja frecuencia, lo que se conoce como desequilibrio de ligamiento.

Organización del MHC

En el humano se localiza en el brazo corto del cromosoma seis, ocupando un segmento de 3,500

kilobases. El MHC está dividido en tres regiones diferentes. Los genes de clase II están localizados más cerca del centrómero. Esta región contiene los *loci*: HLA-DRA, DRB, DQA, DQB, DPA, DPB, DNA, DMA, DMB, DOB y algunos seudogenes involucrados en el procesamiento y transporte intracelular de antígenos como LMP1, LMP, TAP1 y TAP2.² En la región más telomérica se ubican los genes clase I: HLA-A, B, C y otros recientemente en vías de caracterización: HLA E, F, G, H, J, al parecer relacionados con la presentación antigénica a células T γδ y con la tolerancia al feto durante la gestación.³ Entre las regiones de clase I y II se encuentra un grupo heterogéneo de genes que codifican algunas de las proteínas del sistema del complemento, el gen de la enzima 21-hidroxilasa, genes de las proteínas de choque térmico y genes de la familia del factor de necrosis tumoral, entre otros; a todo el conjunto se le denomina región de clase II del MHC.⁴

Estructura de las moléculas de MHC

Moléculas clase I. Las moléculas de clase I están compuestas de dos cadenas polipeptídicas separadas, una cadena α codificada por el MHC de 44 kilodaltons (kD) y otra cadena β de 12 kD codificada por el cromosoma quince.⁵ Las tres cuartas partes de cada cadena α se encuentran en la región extracelular, incluyendo el extremo aminoterinal, un segmento corto que atraviesa la membrana y el restante, que incluye el extremo carboxiterminal, se interna en el citoplasma. La cadena β se une mediante enlaces no covalentes con la porción externa de la cadena α y carece de contacto directo con la membrana celular. La región extracelular de la cadena α se divide en dos partes: una región aminoterinal de unión al péptido y otra región similar a las inmunoglobulinas (Igs).

La región de unión al péptido es la más importante dentro de la estructura de la molécula, está compuesta por aproximadamente 180 aminoácidos de la cadena α divididos en dos segmentos simétricos α1 y α2 de 90 residuos cada uno. Estos segmentos forman una plataforma de ocho hojas planas β que soportan dos cadenas hélices α. Las dos cadenas hélices α forman las paredes de una hendidura cuyo piso está formado por las hojas planas β. El estudio de las secuencias de aminoácidos que forman las paredes y el piso de la hendidura ha demostrado que éstas corresponden a residuos polimórficos que varían entre cada forma alélica.⁶ Un péptido se une a la molécula de clase I sólo si su

longitud es correcta para entrar en la hendidura y si se forman uniones no covalentes entre los residuos de los espacios A y F con las cadenas laterales de los extremos del péptido. Cada molécula de clase I puede presentar péptidos diferentes, pero sólo uno al mismo tiempo.

La región similar a las Igs está formada por los 90 aminoácidos restantes de la estructura extracelular; este segmento llamado α3 es una región no polimórfica que establece contacto con la molécula CD8 de las células T durante la unión de la célula efectora y la célula presentadora de antígenos de clase I. La región intracelular posee un segmento transmembranal y está compuesta aproximadamente de 25 aminoácidos hidrofóbicos; esta región se caracteriza por tener sitios de fosforilación dependientes de kinasas como la tirosina kinasa y la proteína kinasa A y además poseen un residuo de glutamina en el extremo carboxiterminal, el cual sirve de sustrato para reacciones de transpeptidación.

Moléculas clase II

La molécula de clase II está formada por dos cadenas polipeptídicas diferentes que están asociadas no covalentemente.⁷ Existe una cadena α de 32 a 34 kD y una β de 29 a 32 kD. Ambas cadenas codificadas por el MHC, con excepción de la cadena α de la región HLA-DR, son polimórficas. Similar a la clase I, la molécula clase II se divide estructuralmente en una región extracelular y otra intracelular.

La región extracelular se divide en segmentos de 90 aminoácidos, α1, α2, β1, β2. A diferencia de la clase I, la zona de unión al péptido está formada por ambas cadenas, segmentos α1 y β1, respectivamente. Estas cadenas forman la hendidura, al igual que en la molécula clase I, los residuos más polimórficos se concentran en esta área. La región similar a Igs está formada por los segmentos α2 y β2. Se cree que la relación entre células CD4+ y moléculas de clase II se debe a la unión entre la molécula CD4 y los residuos no polimórficos del segmento β2. La región intracelular también comprende una zona intramembrana-cellular y otra intracitoplasmática. Aunque se conoce menos acerca de estas regiones, se cree que son similares a las descritas en clase I.

RESTRICCIÓN INMUNE Y RECONOCIMIENTO ANTIGÉNICO

El estudio de la función del MHC en el fenómeno de reconocimiento antigénico por parte de linfocitos T

mereció que el Dr. Baruj Benacerraf recibiera en 1980 el premio Nobel de medicina. Los linfocitos T reconocen un antígeno sólo cuando éste es expuesto en unión con una molécula del MHC por medio de una célula presentadora de antígenos (CPA). Los avances realizados en las estructuras tridimensionales de las moléculas de MHC, así como el entendimiento de su regulación, formación e interacción con el antígeno, han incrementado el conocimiento acerca de la participación del MHC en la respuesta inmune. Existen diferencias importantes en el reconocimiento antigénico de las moléculas de clase I y II por parte de las células T.⁸ En general, las moléculas de clase I están presentes en todas las células nucleadas, mientras que las de clase II están expresadas en linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y endoteliales. La restricción de clase I o clase II del MHC por parte de los linfocitos T se correlaciona más con la presencia de moléculas correceptoras en la membrana celular (CD4, CD8) que con las características funcionales de las mismas. Las CPA de clase I son reconocidas por células CD8+, mientras que las de clase II por CD4+. En general, las moléculas de clase I unen péptidos de proteínas intracelulares procesadas en el citoplasma de las CPA por estructuras llamadas proteosomas,⁹ el acoplamiento del péptido ocurre en el retículo endoplásmico; una vez formado el complejo péptido-molécula clase I, se transporta a la membrana celular. Las moléculas de clase II presentan péptidos de proteínas extracelulares endocitadas por las CPA,¹⁰ procesadas en los lisosomas para obtener el péptido y acoplarlo dentro de dicha vesícula, a la molécula clase II previamente formada en el retículo endoplásmico. Las bases del reconocimiento antigénico por parte de las células T comprenden la interacción de diversas estructuras, entre ellas la molécula de MHC, el antígeno, la molécula correceptora CD4 o CD8 y el receptor de células T (TCR).

SELECCIÓN DE CÉLULAS T Y RECONOCIMIENTO ALOGÉNICO

Una de las funciones relevantes del MHC es distinguir lo propio de lo extraño. Para esto, las células T son seleccionadas durante su ontogenia en el timo a través de diversos mecanismos.¹¹ El MHC también participa activamente en la formación del repertorio de células T, aquellas que expresan receptores con gran afinidad por complejos péptido-molécula de MHC propios, son eliminadas o inhibidas mediante un proceso de selección negativa; por el contrario, las células con receptores de linfocitos T de baja afinidad

son seleccionadas positivamente y pasan a conformar el repertorio definitivo de células T maduras. Los timocitos que no son seleccionados mueren en el timo, lo que previene la autoinmunidad. Otros mecanismos de selección de células T no tienen en cuenta la interacción entre el MHC y el receptor de células T. Moléculas correceptoras como el CD4, CD8 y las moléculas de adhesión celular como LFA1 y ICAM-1 participan en el desarrollo de timocitos a través de señales de transducción y cambios de afinidad entre células.¹² Los miembros de la familia de receptores del TNF como el CD30, CD40 y Fas, participan en fenómenos de selección tímica mediante los mecanismos de apoptosis.

La respuesta inmune generada contra antígenos en general, y contra cada combinación específica trasplantada de antígenos HLA del donador en particular, está influida por el código genético HLA del receptor. Las moléculas del MHC son los principales blancos de la respuesta inmune en contra de aloinjertos y este reconocimiento de aloantígenos del MHC por parte de las células T es el evento central que inicia el rechazo al trasplante. Los péptidos HLA y otros antígenos del donador se procesan y presentan a las células T del hospedero mediante las moléculas HLA expresadas por las CPA (incluyendo macrófagos y células dendríticas) del receptor y el repertorio de células T del receptor es moldeado por el proceso de selección positiva y negativa determinada por el fenotipo HLA del propio receptor. Aún más, las CPA del donador en el tejido transplantado con frecuencia estimulan directamente a las células T del receptor debido a que los receptores de antígeno de las células T muestran una elevada frecuencia de reconocimiento cruzado de las moléculas MHC intactas no propias que son expresadas en las CPA alogénicas.

En trasplantes se han descrito dos métodos de reconocimiento de antígenos foráneos: la vía directa e indirecta.¹³ La vía directa se considera como la principal fuerza de acción en el rechazo agudo, es un fenómeno restringido al trasplante, en el cual las células T del receptor reconocen las moléculas HLA intactas en las células del donador (Figura 1). Mientras que la segunda, en la que células T del receptor reconocen aloantígenos del donador que han sido procesados por CPA del receptor del injerto, puede tener un papel importante en el fenómeno de rechazo crónico.¹⁴ En el caso de la vía directa, la respuesta de las células T al aloantígeno depende de las diferencias o similitudes de las moléculas del MHC entre donador y receptor. Si las moléculas son similares, la respuesta se adscribe al reconocimiento de pépti-

dos nunca antes encontrados por las células del receptor y que estén unidos a las moléculas del donador. En caso que exista diferencia en el sitio de unión del receptor de células T con el MHC, es posible que la molécula de MHC sea la única reconocida por las células CD4+ o CD8+ y que la unión del péptido no sea necesaria para iniciar el fenómeno de rechazo. La mayoría de evidencias sostienen la necesidad del péptido unido al MHC para que ocurra el reconocimiento alogénico.¹⁵ Sin embargo, otros trabajos proponen que las células T reconocen y responden contra moléculas del MHC en ausencia de un péptido unido a la hendidura. De esta forma, aunque es probable el reconocimiento de moléculas del MHC sin péptido, su significado fisiológico es desconocido y los datos combinados están a favor de que las células T reconocen y responden al complejo péptido-molécula del MHC. Múltiples estudios indican que la vía indirecta de alorreconocimiento ocurre durante el rechazo de injertos. Para la vía indirecta es necesario el procesamiento de aloantígenos del donador por parte de células presentadoras del receptor. Para esto es necesario que los aloantígenos del donador que escapan del injerto sean tomados por las CPA y presentados a las células T del huésped.

El papel primordial jugado por el péptido en la respuesta de la célula efectora ha estimulado el uso de péptidos sintéticos para alterar la respuesta de células T contra aloantígenos. Se ha demostrado que péptidos sintéticos pueden modular la respuesta aloinmune tanto *in vivo* como *in vitro* y que grados de tolerancia pueden ser efectuados a través de varias vías de administración.¹⁶ En algunos casos se ha observado supresión de la respuesta aloinmune mediante el uso de péptidos no polimórficos para

MHC.¹⁷ Otros estudios mostraron ausencia de respuesta antigénica específica, inducida a través de péptidos polimórficos administrados por vía oral o directamente al timo,¹⁸ lo que sugiere que es factible un desarrollo potencial de estrategias terapéuticas sin el amplio espectro de efectos secundarios que caracterizan los tratamientos con los inmunosupresores actuales.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

El injerto de un órgano o tejido que proviene de un donador genéticamente disímil al receptor, puede producir una compleja y poderosa variedad de respuestas; algunas se desarrollan rápidamente, mientras que otras lo hacen de manera considerablemente tardía. La destrucción inmunológica de un injerto requiere una pléyade de mecanismos en el huésped tanto inespecíficos como de una alta especificidad antigénica. Las diversas etapas relacionadas con el rechazo implican una serie de eventos interrelacionados, que incluyen tanto los efectos de anticuerpos como la actividad de mediadores de inflamación, de moléculas de adhesión y de diversas poblaciones y subpoblaciones de leucocitos con sus respectivos productos solubles (Figura 2). La relativa avidez de los componentes individuales de la inmunidad del huésped en contra del tejido del donador, usualmente relacionada en este fenómeno incluye: similitudes genéticas entre donador y receptor; circunstancias específicas relacionadas con el órgano seleccionado y con la disfunción temprana del injerto; tipo de tejido injertado y su complemento de antígenos celulares expuestos; si se trata de

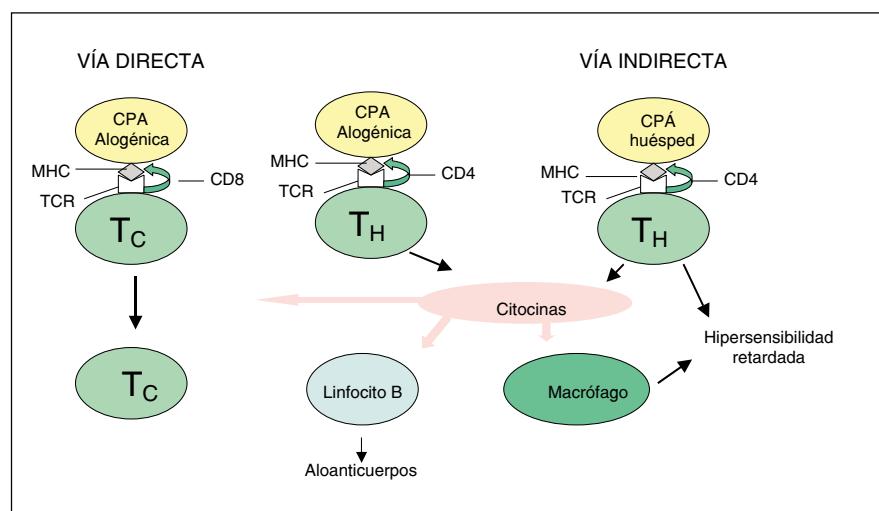


Figura 1. Vías de reconocimiento de moléculas MHC alogénicas.

un trasplante de primera vez o subsecuente; presencia en el suero del huésped de anticuerpos anti-HLA prefabricados, así como la eficacia y alcance de la inmunosupresión. La constante presente en los aloinjertos con rechazo agudo, crónico o con buen funcionamiento, consiste en la presencia invariable de citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión, que contribuyen al proceso. El contacto inicial entre los leucocitos del huésped y las células del endotelio vascular del injerto conduce finalmente a una alorrespuesta del huésped en contra de dicho tejido; la migración celular en su sustancia se basa en eventos mediados por moléculas accesorias. Estos procesos evolucionan con una secuencia de pasos antigenodependientes que culminan con la destrucción del injerto.

CITOQUÍMICA

Las citocinas y sus receptores son proteínas mediadoras que participan en la inflamación y en otros mecanismos de defensa del huésped. Son elaboradas por diversas poblaciones celulares incluyendo linfocitos, macrófagos y endotelio vascular. Se clasifican en cuatro grupos de acuerdo con su función:¹⁹

1. Mediadores de la inmunidad natural. Esta familia incluye al IFN tipo I, TNF alfa, IL-1, IL-6 y a la familia IL-8 cuyo miembro principal es la proteína quimioatractante de monocitos (MCP 1).
2. Mediadores de la activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos: este grupo incluye IL-2, IL-4 y los factores de crecimiento TGF β , bFGF, PDGF.
3. Mediadores de la activación de células efectoras; aunque esta familia incluye a varios factores, el interferón gamma (IFN γ) es el más importante en lo que a rechazo immunológico se refiere.
4. Mediadores de la diferenciación y crecimiento de leucocitos inmaduros. Este grupo incluye a los factores estimulantes de colonias (CSF) que producen expansión y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea, GM-CSF, M-CSF, G-CSF. Otras citocinas se han involucrado en el rechazo al trasplante, entre ellas la IL-9 e IL-10, esta última inhibe la producción de citocinas por células Th2, disminuye la producción de citocinas por células T y macrófagos, ya que inhibe la proliferación de células T con especificidad antigenética por una regulación a la baja de la expresión de moléculas clase II sobre monocitos (20).

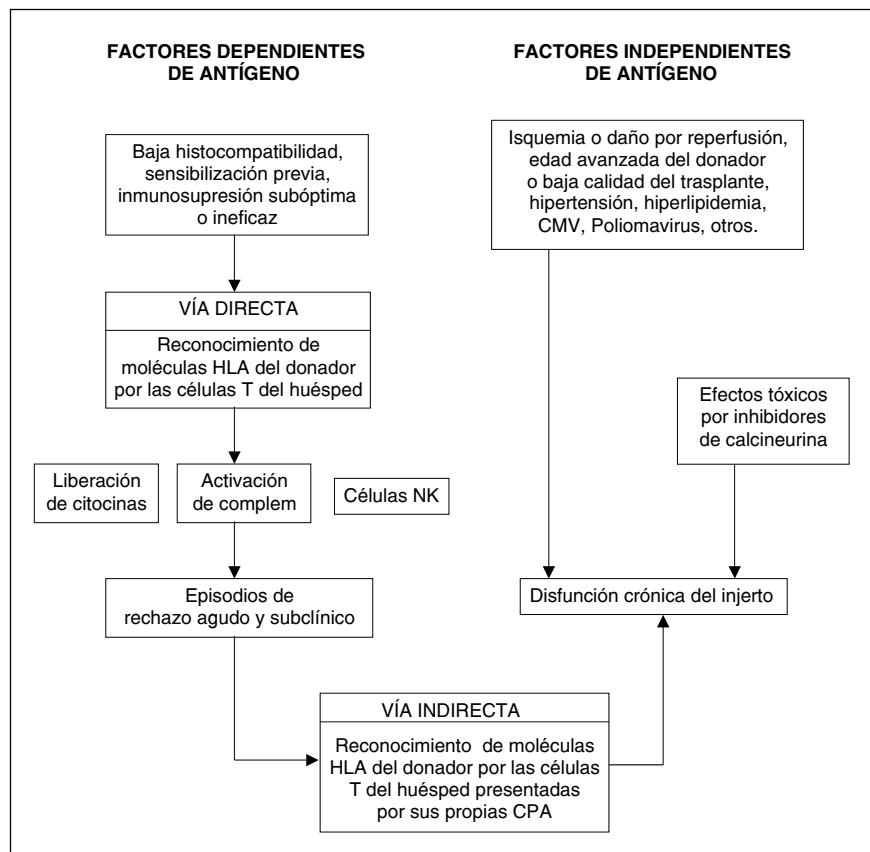


Figura 2. Mecanismos de rechazo del injerto.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

El tráfico celular y su migración hacia el interior del aloinjerto son regulados a través de gradientes de sustancias quimiotácticas liberadas de manera inespecífica después de daño tisular o algún otro estímulo. Los leucocitos circulantes del huésped entran al sitio de inflamación, se ponen en contacto con un antígeno desconocido o reconocido sobre células del endotelio vascular (EC) del injerto, para posteriormente recircular dirigiéndose a los nódulos linfáticos del huésped y llevar su información a otras células. Dicho movimiento celular implica una compleja serie de eventos, muchos relacionados con la actividad de moléculas de adhesión;²¹ mismas que se clasifican en tres familias:

1. Selectinas, que funcionan como mediadores de fase aguda, son el primer contacto de los leucocitos del huésped con el endotelio del injerto, entre ellas se encuentran la selectina-E y la selectina P.
2. Integrinas, a este grupo pertenecen el antígeno de liberación muy tardía (VLA-1 a 6), LFA-1 (CD11a/CD18), MAC-1 (CD11b/CD18) y otras, la interacción de estas moléculas es responsable de los cambios en la forma de los leucocitos y de la diapédesis inicial de estas células a través de la capa endotelial y en el interior de tejidos alogénicos o inflamados.
3. Superfamilia de los genes de la inmunoglobulina, cuyas moléculas más importantes incluyen al TCR, CD3, moléculas MHC clases I y II, CD4, CD8, ICAM-1, LFA-3 y VCAM-1, algunos miembros de esta familia son esenciales mediadores de la ubicación, reconocimiento y activación de antígeno por parte de la célula huésped.

INTERACCIONES LEUCOCITO-CÉLULA ENDOTELIAL

Cuando el revestimiento de células endoteliales de los vasos de un órgano trasplantado se activa por inflamación, isquemia, manipulación quirúrgica u otros factores, puede producirse un gradiente de citocinas (TNF α , IL-1, IFN γ) o causar una regulación a la alta de diversas moléculas de adhesión.

Antes del reconocimiento del antígeno MHC y de la activación linfocítica se requiere de la capacidad de las células endoteliales para reclutar leucocitos en el lecho del injerto. El enlace antígeno-independiente entre las células T y las CPA es realizado por las moléculas de adhesión. Las células endoteliales expre-

san primero selectina E y P²² sobre su superficie después de su estimulación. Los leucocitos, ligandos de expresión (Slex/Slea) para selectinas, se unen al endotelio. Sin embargo, la unión a selectinas es débil y los leucocitos son empujados hacia los lados por la fuerza del flujo, de esta manera la interacción con la siguiente selectina tiene como resultado el fenómeno llamado "rodamiento". La activación de integrinas (CD11/CD18, CD49d/CD29) es esencial para la consolidación del enlace inicial relativamente débil mediado por selectinas. Las integrinas activadas son mediadores del enlace firme de los leucocitos con sus ligandos de la superfamilia de las inmunoglobulinas (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1) a células endoteliales. Este enlace une permanentemente leucocitos con células endoteliales, activándolos y haciendo que interactúen con otros ligandos de la superfamilia de inmunoglobulinas tales como MHC de células endoteliales en caso de ser ocupadas por un antígeno o proteína procesada, o con moléculas VLA con regulación a la alta que interactúan con VCAM-1 para iniciar la extravasación y migración hacia el punto de interés antigénico, iniciando una serie de eventos antígeno-independientes que conducen al rechazo del injerto.

CÉLULAS INVOLUCRADAS EN EL RECHAZO AGUDO

El hallazgo más característico de rechazo agudo es la infiltración progresiva de los tejidos alogénicos por células mononucleares del huésped. La inmunohistoquímica en el injerto hace evidente la infiltración de diversas poblaciones y subpoblaciones celulares y el incremento de sus productos en grandes cantidades. Las células infiltrantes que efectúan el rechazo del injerto y que migran hacia los tejidos linfoides incluyen linfocitos T y B, macrófagos y células NK. Los macrófagos actúan como células con antígenos expuestos en etapas tempranas de la cascada inmunitaria como células efectoras aloagresivas que contribuyen a la destrucción del injerto posteriormente. Sus productos, las monocinas, son particularmente esenciales en este proceso; la IL-1 activa linfocitos T CD4+ para la producción de sus propias citocinas, particularmente IL-2; IFN γ , TNF α y otras citocinas derivadas de macrófagos pueden dañar directamente al tejido.²³

MECANISMOS DE RECHAZO AGUDO

Este fenómeno dramático se inicia probablemente sobre el endotelio vascular por la interacción de linfocitos circulantes del huésped con antígenos del injer-

to o con células con antígenos expuestos. Células efectoras específicamente sensibilizadas entran posteriormente al tejido injertado por su vasculatura, desencadenando su destrucción por la atracción de un gran número de linfocitos no específicos o macrófagos al tejido. Otras células sensibilizadas entran al tejido linfoide del huésped y diseminan ampliamente el mensaje antigénico.

La interacción temprana entre complejos antígeno-peptidos MHC del donador y del receptor sobre linfocitos T del receptor es una parte esencial de la respuesta inmune. Sin embargo, probablemente sea tan importante como la relación entre diversas moléculas no polimórficas sobre las células del donador y del receptor, que intensifican la presentación y reconocimiento antigénico, incrementan la avivación de células T y que tienen influencia en la migración y ubicación de células efectoras del huésped en el interior mismo del injerto.²⁴ Factores del donador y el daño causado por otros factores que dependen del donador pueden producir cambios físicos importantes en los tejidos trasplantados. Se ha observado que citocinas producidas localmente por daño al endotelio vascular, particularmente IL-1, IFN γ y TNF α , pueden incrementar la actividad de moléculas de adhesión. Las células del epitelio renal pueden expresar también niveles relativamente altos de LFA-3 e ICAM-1, incrementados además, por lo menos *in vitro*, por la adición de IFN γ .²⁵ Se han observado hallazgos similares en el rechazo de injerto de corazón humano, en el cual VCAM-1, pero no ELAM-1, es regulado a la alta; en contraste, ambas moléculas se incrementan en injertos renales durante el rechazo, posiblemente mediado por la activación de citocinas.²⁶ La expresión de ICAM-1 es altamente regulada durante el rechazo de aloinjertos hepáticos, correlacionando bien con sus niveles en la bilis.²⁷

Dos señales coestimuladoras son necesarias antes de que la activación completa de las células T pueda producirse ya que, en apariencia, la interacción entre el antígeno MHC y la célula T es insuficiente por sí misma, para una activación completa; ésta puede incrementarse por la actividad de moléculas de adhesión, CE2, LFA-1 y VLA-4. Una señal adicional que se considera importante en la activación de por lo menos algunas células T es la interacción entre células transformadas por antígeno asociado a ligandos B7 y CD28, una molécula de superficie sobre células T antígeno-estimuladas.²⁸

La alorrespuesta entre humanos genéticamente distintos se dirige contra las moléculas MHC. Los grupos antigenicos MHC clase I (HLA-A y B) y clase II (HLA-DQ y DR) son blancos importantes para la

inmunorreactividad del huésped. Los antígenos clase I se expresan constitutivamente en la mayoría de las células e interactúan con linfocitos CD8+, mientras que los de clase II activan selectivamente linfocitos CD4+ están presentes sobre células del sistema inmune y lo más importante en lo que se refiere al rechazo del injerto, están presentes también sobre el endotelio vascular.

El rechazo agudo es un evento mediado fundamentalmente por células T. En la actualidad se considera a las células T CD4+ ayudadoras como el componente fundamental que inicia y organiza la alorrespuesta del huésped principalmente a través de inducción de IL-2 y que las células CD8+ son reclutadas secundariamente para completar el proceso de rechazo agudo.²⁹ En contraste con el trasplante acelerado de un segundo trasplante de donador de cepa, ambas subpoblaciones de células T parecen ser igualmente importantes. Sin embargo, resulta sorprendente que el tratamiento del receptor con anticuerpos monoclonales anti CD4 no ha sido particularmente útil en la modulación del proceso de rechazo agudo. Probablemente, los efectos citotóxicos de las células CD8+, así como la actividad de macrófagos aloagresivos y sus productos respectivos, son importantes en la destrucción del injerto.

Como mediadores solubles de la comunicación celular, las citocinas son reguladores esenciales de las interacciones entre poblaciones de leucocitos y entre éstos y células en el órgano del donador. Los macrófagos antígeno-activados elaboran IL-1, TNF β y TNF α . Se ha observado que la presencia de infiltrado TNF+ y de linfocitos IL-2+ se correlaciona con la presencia de óxido nítrico en rechazo agudo de injerto.³⁰

Las células CD4+ se dividen en dos subclases (Th1 y Th2), cada una con características y actividades propias y con elaboración de determinadas linfocinas. Las células Th1 producen linfocinas efectoras; y las células Th2 producen inhibidores. La más importante de estas linfocinas es IL-2 derivada de Th1, produce la diferenciación y proliferación de linfocitos T activados. El IFN γ derivado de Th1 tiene varios papeles en la sensibilidad del huésped, amplificando el proceso en su totalidad, porque induce e intensifica la expresión antigenica MHC de clase I y II sobre el injerto.³¹

Después de la destrucción inmunológica del injerto, deben surgir mecanismos de control intrínseco para revertir el proceso inmune activado del huésped a su línea basal. La expansión de subpoblaciones linfocíticas se hace lenta y revierte a su estado de reposo; la elaboración de productos celulares y de receptores de superficie cesa gradualmente; esto ha llevado

a pensar que existen mecanismos supresores cuya función es revertir este proceso inflamatorio.

El concepto de supresión como un mecanismo inmunorregulador es una característica intrínseca de la biología del trasplante, se origina de estudios en los cuales animales neonatos o fetos que fueron expuestos inicialmente a antígenos específicos, se volvieron permanentemente no reactivos a los mismos antígenos cuando se presentaron posteriormente durante la vida. Se ha comprobado que los estados de tolerancia son timodependientes.

Varias modalidades de inmunosupresión no únicamente inhiben la respuesta efectora de receptores de injerto, sino que reservan poblaciones celulares con capacidad supresora que parecen contribuir al mantenimiento de la falta de respuesta específica del huésped. Algunas células T ejercen sus efectos supresores antígeno-específicos compitiendo por citocinas y ligandos con otras células T. Es muy probable que tal efecto pueda ser secundario a la actividad de productos celulares; el estado de tolerancia puede asociarse con un balance alterado de los niveles de citocinas en algunos modelos de trasplante.³²

MECANISMOS DE RECHAZO CRÓNICO

El rechazo crónico aún representa en la clínica el mayor obstáculo para la sobrevida del injerto a largo plazo. De hecho, los mecanismos patogénicos subyacentes al rechazo crónico son parcialmente comprendidos dependiendo de la complejidad y el origen multifactorial de este proceso que incluye tanto factores inmunológicos como no inmunológicos.³³ Aunado a esto, la preocupación aumenta debido a la falta de terapias para prevenir o controlar dicho fenómeno.

Entre los factores de riesgo que contribuyen al rechazo crónico se encuentra la histocompatibilidad entre donador y receptor. Se sabe que en la actualidad, tres años posteriores al trasplante, 20-50% de los riñones y 30-40% de los corazones transplantados muestran cambios histológicos concordantes con rechazo crónico del injerto. También se ha demostrado que de seis meses a cinco años después del trasplante renal (de donador cadavérico), cada uno de los tres *loci* de HLA tiene un impacto aditivo sobre la vida del injerto.³⁴ La frecuencia e intensidad de rechazos agudos participan de manera importante en el rechazo crónico. Un tiempo de isquemia fría prolongado, la edad del donador, anormalidades en los lípidos del receptor, hipertensión y diabetes mellitus son factores que probablemente contribuyen al desarrollo de rechazo crónico. Otro factor importante es la infección por citomegalovirus (CMV). Aunque no existen evidencias

claras del papel de la infección por CMV y de manera más reciente, el reconocimiento de poliomavirus, existen estudios que establecen dicha infección como un factor de riesgo importante en la evolución hacia falla de injerto en trasplante renal.³⁵ En aloinjertos de corazón y en aloinjertos hepáticos se ha establecido el papel de la infección por CMV como un factor que contribuye a la arterioesclerosis del aloinjerto.^{36,37}

Independientemente de los cambios orgánicos específicos, la manifestación común de rechazo crónico de aloinjerto es la inflamación intersticial y perivascular persistente, así como la arterioesclerosis concéntrica generalizada de las arterias de primero, segundo y tercer orden. La evidencia acumulativa en animales y humanos señalan que en aquellos receptores órgano-trasplantados en quienes se desarrolla disfunción progresiva del injerto existe un patrón consistente en el cual niveles bajos de aloanticuerpos IgG están dirigidos contra antígenos HLA y en el cual las células T están dirigidas hacia péptidos HLA del donador.³⁸

Por otro lado, el comportamiento proliferativo de las células del músculo liso vascular (SMC) está relacionado con la aterogénesis; debido a lo anterior, la biología de las células de músculo liso en relación con el trasplante, ha sido estudiada profundamente. Así, por ejemplo, se ha demostrado *in vitro* que diversas moléculas tienen la capacidad de controlar la migración de SMC desde la media hacia la íntima de la pared vascular así como también inducir su replicación. Dentro de este grupo de moléculas se incluyen: factores de crecimiento, citocinas, hormonas vasodilatadoras y lípidos mediadores de la inflamación (eicosanoides).³⁹ Al igual que en el rechazo agudo, la secuencia de eventos desencadenados por la participación de moléculas de adhesión son un paso crucial para el desarrollo de la respuesta inmune contra el injerto.

Entre las citocinas con acción sobre SMC se encuentran la IL-1, que regula aumenta la expresión de moléculas de adhesión sobre el endotelio; además, posee una secuencia homóloga con el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y actúa como mitógeno para SMC, fibroblastos y células mesangiales. La IL-2, IL-6, el IFN γ y TNF α son otro grupo de citocinas que promueve la proliferación de células del músculo liso, la expresión de otras citocinas como IL-1 e IL-8, la misma IL-6 y TNF α , así como de moléculas clase II.⁴⁰

Otro grupo clave en el desarrollo de rechazo crónico es el de los factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF),

es una potente quimiocina y mitógeno que induce también una respuesta quimiotáctica en fibroblastos, monocitos y neutrófilos. Está presente en plaquetas y se libera en respuesta a la pérdida de integridad vascular. Consta de dos cadenas polipeptídicas, las cadenas A y B. Se ha propuesto al PDGF-BB como el factor de crecimiento más potente para SMC, seguido por FGF, EGF, PDGF-AA, IGF-1 y TGF β .³⁹ En biopsias de rechazo renal crónico se ha reportado la existencia de una fuerte expresión endotelial de PDGF-AA/BB y de receptor beta PDGF, lo que sugiere que puede tener un papel importante en el desarrollo de lesiones vasculares en aloinjerto de riñón. El TGF β es un potente agente quimiotáctico para fibroblastos, controla la producción de proteínas de la matriz extracelular e inhibe la degradación de matriz proteica de reciente formación.⁴¹ Además, el TGF β tiene la capacidad de modular la respuesta inmune y la inflamación, y proporcionar así una señal de inducción importante a los monocitos para la generación de factor de crecimiento.

Por otro lado, se ha propuesto que la producción autocrina o paracrina de IGF-1 es necesaria para que el PDGF produzca su efecto mitógeno sobre SMC y fibroblastos. Aunado a esto, el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGF β) quizá tenga un papel decisivo en la regulación de la proliferación de SMC, ya que estudios con anticuerpos que implican a dicho factor como el posible medidor de la primera señal de replicación para SMC.⁴² Los factores estimulantes de colonias (CSF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y los receptores de factores de crecimiento son otras moléculas involucradas con el desarrollo de ateroesclerosis del injerto.

En conjunto, las citocinas, factores de crecimiento y lípidos mediadores de la inflamación, liberados por células inflamatorias en la adventicia y la neoíntima, inducen un daño continuo de grado bajo al endotelio vascular del injerto, el cual como respuesta induce la secreción de factores crecimiento, que inducen la transformación fenotípica de células de músculo liso, así como su replicación y migración a través de aberturas, desde la lámina interna elástica hacia la neoíntima.

REFERENCIAS

- Klein J, Sato A. Birth of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol* 1998; 47: 199.
- Beck S, Hanson I, Kelly A, Khurshid F, Radley E, Trowsdale J. DNA sequence analysis of 66 KB of the human MHC class II region encoding a cluster of genes for antigen processing. *J Mol Biol* 1992; 228: 433.
- Hunt JS, Orr HT. HLA and maternal-fetal recognition. *FASEB J* 1992; 6: 2344.
- Kendall E, Sargent CA, Campbell RD. MHC contains a new cluster of genes between the HLA-D and complement C4 loci. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 7251.
- Brown J, Jardetzky T, Gorga J, et al. Three-dimensional structure of the human class I MHC antigen HLA-DR1. *Nature* 1993; 364: 33.
- Madden D. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 587.
- Strominger JL, Wiley DC. The class II proteins of the human major histocompatibility complex. *JAMA* 1995; 274: 1074.
- Engelhard VA. Structure of peptides associated with class I and Class II MHC molecules. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 181.
- Jackson MR, Peterson PA. Assembly and intracellular transport of MHC class I molecules. *Annu Rev Cell Biol* 1993; 9: 207.
- Cresswell P. Assembly, transport, and function of MHC class II molecules. *Ann Rev Immunol* 1994; 12: 259.
- Sebzda E, Mariathasan S, Ohtek TI, Jones R, Bachmann MF, Ohashi PS. Selection of the T cell repertoire. *Annu Rev Immunol* 1996; 17: 829.
- Kruisbeck AM. Regulation of T cell development by the thymic microenvironment. *Semin Immunol* 1999; 11: 1.
- Murphy B, Sayegh MH. Why do we reject a graft? Mechanisms of recognition of transplantation antigens. *Transpl Rev* 1996; 10: 150.
- Briscoe DM, Sayegh MH. A rendezvous before rejection: where do T cells meet transplant antigens? *Nat Med* 2002; 8: 220.
- Heath W, Hurd N, Carbone F, et al. Peptides dependent recognition of H-2K by alloreactive cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1989; 341: 749.
- Clayberger C. Immunosuppressive peptides corresponding to MHC class I sequences. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 644.
- Murphy B, Akalin E, Watschiger B, et al. Inhibition of the alloimmune response with synthetic non-polymorphic class II MHC peptides. *Transplant Proc* 1995; 27: 409.
- Remuzzi G, Perico N, Carpenter CB, et al. The thymic way to transplantation tolerance. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1639.
- Azuma H, Heemann UW, Tullius SG, Tilney NL. Cytokines and adhesion molecules in chronic rejection. *Clin Transplant* 1994; 8: 168.
- Mossmann TR. Properties and functions of interleukin-10. *Adv Immunol* 1994; 56: 1.
- Heeman UW, Tullius SG, Azuma H, Kupiec-Weglinski J, Tilney NL. Adhesion molecules and transplantation. *Ann Surg* 1994; 219: 4.
- Rositer H, Alon R, Kupper TS. Selectins, T cell rolling and inflammation. *Mol Med Today* 1997; 3: 214.
- Coulin RB. Cellular and molecular mechanism of allograft rejection. *Annu Rev Med* 1990; 41: 361.
- Newton-Nash DK. The molecular basis of allore cognition assessment of the involvement of peptide. *Hum Immunol* 1994; 41: 105.
- Moolenaar W, Brujin JA, Schrama E, et al. T-cell receptors and ICAM-1 expression in renal allografts during rejection. *Transplant Int* 1991; 4: 140.
- Briscoe DM, Schoen FJ, Rice GE, et al. Induced expression of endothelial-leukocyte adhesion molecules in human cardiac allografts. *Transplant* 1991; 51: 537.
- Adams DH, Mainolfi E, Elias, et al. Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 after liver transplantation- evidence of local release within the liver during graft rejection. *Transplant* 1993; 55: 83.
- Damle NK, Klussman K, Leytze G, et al. Co-stimulation via VCAM-1 induces in T cells increased responsiveness to the CD28 counter-receptor B7. *Cell Immunol* 1993; 148: 144.
- Dallman MJ. The cytokine network and regulation of the immune response to organ transplants. *Transplant Rev* 1992; 6: 209.

30. Lowry RP, Blais D. Tumor necrosis factor-alpha in rejecting rat cardiac allografts. *Transplant Proc* 1988; 20: 245.
31. Parneau J, Priestly C, Fabre J, et al. Effects of gamma interferon and interleukin 2, and of gamma interferon antibodies in the rat immune response against allografts. *Transplant Proc* 1989; 21: 999.
32. Dallman MJ, Shih O, Page TH, et al. Peripheral tolerance to alloantigen results from altered regulation of the interleukin 2 pathway. *J Exp Med* 1991; 173: 79.
33. Hernandez-Fuentes MP, Lechler RI. Chronic graft loss. Immunological and non-immunological factors. *Contrib Nephrol* 2005; 146: 54.
34. Opelz G, for the Collaborative Transplant Study. Strength of HLA-A, HLA-B, and HLA-DR mismatches in relation to short- and long-term kidney graft survival. *Transplant Int* 1991; 5(Suppl. 1); S621.
35. Fishman JA. BK-virus nephropathy-polyomavirus adding insult to injury. *N Engl J Med* 2002; 347: 527.
36. Lemström K, Koskinen P, Krogerus L, Daemen M, Bruggeman C, Häyry P. Cytomegalovirus antigen expression, endothelial cell proliferation, and intimal thickening in rat cardiac allografts; after cytomegalovirus infection. *Circulation* 1995; 92: 2594.
37. O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. *Lancet ii* 1988; 302-4.
38. Ciubotariu R, Liu Z, Colovai AI, et al. Persistent allopeptide reactivity and epitope spreading in chronic rejection of organ allografts. *J Clin Invest* 1998; 101: 398.
39. Autieri MV. Allograft induced proliferation of vascular smooth muscle cells: potential targets for treating transplant vasculopathy. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1: 1.
40. Nocera A, Tagliamacco A, De Palma R, et al. Cytokine mRNA expression in chronically rejected human renal allografts. *Clin Transplant* 2004; 18: 564.
41. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 137.
42. Lindner V, Lappi D, Baird A, Majack RA, Reidy MA. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res* 1991; 68: 106.

Reimpresos:

Dr. Julio Granados-Arriola

Departamento de Inmunología y Reumatología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga 15,
Col. Sección XVI, Tlalpan
14080, México, D.F.
Tel.: 5487-0900. Fax 5573-2096.
Correo electrónico: julgrate@yahoo.com