

## TEMA 17. TRANSPLANTES DE ÓRGANOS TEJIDOS O CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS. RESPUESTA ANTI-TUMORAL

- Los linfocitos T se ven expuestos a complejos pMHC-I y pMHC-II que no han visto en timo dado que las células transplantadas expresan alelos MHC-I y MHC-II que se diferencian en secuencia de los del receptor (huesped). La frecuencia de linfocitos T que reconocen un determinado alelo es de 1/100. Es una respuesta policlonal en donde diferentes linfocitos T reconocen diferentes complejos pMHC (diferentes péptidos de proteínas propias en un determinado alelo).
- Los linfocitos T vírgenes aloespecíficos (reconocen alelos MHC alogénicos, de un individuo de la misma especie) se activan sobre células dendríticas maduras. La maduración de las células dendríticas suele realizarse durante la anoxia del órgano durante el procedimiento quirúrgico o su traslado.
  - Reconocimiento directo: Se reconoce el alelo HLA no propio en la membrana de una célula dendrítica del donante (allogénica)
  - Reconocimiento indirecto. Se reconoce en células dendríticas propias (del receptor) complejos pMHC-II en donde el péptido proviene de la molécula alogénica del donante.
  - Antígenos menores: Las células dendríticas del donante pueden expresar péptidos en alelos MHC compartidos no presentes en timo si dicha proteína presenta alelos y los péptidos enclavados tienen diferencias en su secuencia (al ser diferentes alelos)
- Tipos de rechazo:
  - Rechazo hiperagudo: Provocado por la presencia de anticuerpos preformados (antigrupo sanguíneo o que reconocen complejos pMHC alogénicos al verse expuestos a estos alelos durante el embarazo, otro trasplante, etc). Necesidad de pruebas cruzadas
  - Rechazo agudo: Provocado por reconocimiento de linfocitos T de moléculas MHC alogénicas. Mecanismos de rechazo
  - Rechazo crónico: Origen desconocido. Se especula papel de anticuerpos frente a alelos MHC.
    - Los anticuerpos frente a alelos MHC requieren cooperación T:B en donde los linfocitos B del receptor (huesped) reconocen el alelo del donante y los linfocitos T cooperadores reconocen péptidos del alelo del donante en complejos pMHC propios en la membrana del linfocito B. Requiere presentación indirecta previa.
- Papel de las células NK en los trasplantes en donde las células del donante tienen ligandos de receptores activadores de células NK (por ejemplo células madre hematopoyéticas).
- Influencia de semejanzas y diferencias de tipaje HLA en supervivencia del injerto. Aún en presencia de inmunosupresión cuanto mayor sea el número de alelos compartidos mejor es la supervivencia del injerto. Se puede transplantar con múltiples diferencias si se añade inmunosupresión. Los fármacos inmunosupresores actuales no logran retrasar rechazo crónico
- Enfermedad de injerto contra huesped: Los linfocitos T del donante presentes en el injerto reconocen alelos MHC del donante en células dendríticas y provoca enfermedad que puede ser muy grave con afectación en piel, y sistema digestivo.
- Trasplante de islotes pancreáticos y de células progenitoras hematopoyéticas
- Fármacos y anticuerpos que producen inmunosupresión y que permiten supervivencia del trasplante en presencia e falta de identidades o de antígenos menores. Importancia de los inhibidores de calcineurina. Nuevos fármacos.
- Xenotrasplantes. Importancia de anticuerpos preformados que reconocen patrones de glicosilación en células de cerdo.
- INMUNOLOGÍA DE LA RESPUESTA ANTITUMORAL**
- Desarrollo del tumor
  - Invasión y metástasis
  - Traslocaciones cromosómicas
  - Genes que inducen proliferación y genes con función supresora
  - Alteraciones genéticas se acumulan para producir tumor y metástasis. En adenocarcinoma sólo cuatro pérdidas o activaciones.
- Antígenos tumorales conocidos por sistema inmune
  - Antígenos específicos de tumor. Presentes en un único tumor. Suelen ser mutaciones, deleciones o traslocaciones. Aparecen péptidos que NO existen en timo y que pueden ser reconocidos por células T del sistema inmune al aparecer nuevos complejos pMHC. Análogos a antígenos menores de histocompatibilidad. **Participan en el desarrollo tumoral**
  - Antígenos asociados a tumores. Aparecen en diferentes tumores de un mismo origen o de origen diferentes. **No participan en desarrollo tumoral**
    - Transcripción y traducción de antígenos no expresados en las células donde se asienta el tumor (antígenos fetales como alfa-fetoproteína)
    - Sobreexpresión de antígenos expresados en la célula origen del tumor lo que permite expresión e complejos pMHC en densidad suficiente para poder romper tolerancia y permitir respuesta antitumoral (antígenos expresados en melanomas)
    - Marcadores tumorales. Proteínas presentes en SANGRE, que por tanto se pueden determinar por ELISA u otras técnicas y que sirven para valorar evolución de tumor tras extirpación. No sirven como diagnóstico aunque pueden ser útiles en ciertas situaciones.
- Reconocimiento por parte de linfocitos T CD8+ anti-tumorales. Complejos pMHC-I reconocidos
  - Necesidad de presentación cruzada de antígenos por células dendríticas
  - Problema:** Células dendríticas no maduran en entorno de tumor a diferencia de lo que ocurre en infección viral y por ello presentación cruzada es muy poco eficaz.
- Otros mecanismos que dificultan desarrollo de inmunidad antitumoral eficaz
  - Tolerancia a antígenos tumorales al no presentarse en dendríticas maduras
  - Modulación de antígenos reconocidos por sistema inmune o por anticuerpos desarrollados con capacidad antitumoral.
  - Producción por parte del tumor de moléculas inmunosupresoras (TGF-beta).
- Nuevos tratamientos antitumorales.
  - Utilización de anticuerpos contra proteínas presentes en células tumorales. Problema de modulación antigénica
  - Transfección de genes que permitan a la célula tumoral comportarse como una célula presentadora de antígeno o de citocinas que permitan la maduración de células dendríticas y la realización de presentación cruzada.
  - Activación de linfocitos T anti-tumorales in vitro y que permita su proliferación y la ejecución de funciones efectoras (IL-2 activadas).
- Trasplante de médula ósea como tratamiento de tumores tras quimioterapia y radiación que destruye células madres hematopoyéticas.
- NUEVOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES O INMUNOESTIMULADORES**
  - Anticuerpos terapéuticos agonistas y antagonistas. Receptores co-activadores y co-inhibidores
  - Fármacos inmunosupresores. no esteroideos, esteroideos, inhibidores de la fosfatasa calcineurina, inhibidores de las señales transmitidas por interleucinas (rapamicina), antimetabólicos.
  - Consecuencias de la inmunosupresión.

Sólo sobreviven los timocitos que interactúan con afinidad baja-intermedia con complejos pMHC propios porque son los únicos capaces de lograr interactuar con alta afinidad con complejos pMHC no propios o propios modificados..

- Los linfocitos T se activarán:

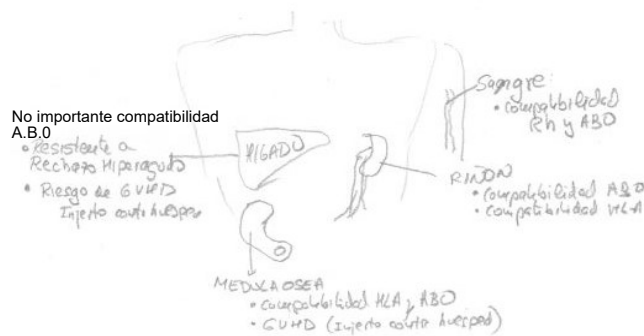
1. Cuando reconozcan un complejo pMHC que no ha visto en timo. Lo hace cuando:

- Complejos pMHC propio modificado:** Son todos los que hemos estudiado, en donde el péptido es NO propio y procede por ejemplo de un microorganismo
- Complejos pMHC no propio:** Ocorre durante los trasplantes en donde el alelo MHC presente en el órgano transplantado no es el mismo que en el receptor del trasplante.
  - Los linfocitos T del donante (injerto contra huesped en trasplante de médula ósea) o del receptor (huesped contra injerto o Graft versus host) reconocen complejos pMHC en donde el alelo MHC no lo ha visto en timo, y por tanto es no propio. Los péptidos enclavados en el ALOANTÍGENO proviene de **proteínas propias** (humanas) capaces de enclavarse en el alelo no propio (aloantígeno) y el complejo pMHC alogénico es reconocido como no propio
  - Los linfocitos B del receptor (huesped contra injerto) reconocen complejos pMHC en donde el alelo MHC NO lo han visto en médula ósea, y por tanto es no propio. Los linfocitos B IGNORAN el péptido del complejo pMHC, reconociendo epítomos presentes en el aloantígeno. Por ello la frecuencia de precursores es similar a la de cualquier antígeno (por ejemplo viral).

2. Cuando lo reconoce sobre una célula dendrítica madura. La madurez de la célula dendrítica en el trasplante probablemente sea debida a la ANOXIA sufrida por el órgano transplantado desde su extirpación hasta su implantación, junto con otros factores.

3. Nomenclatura importante

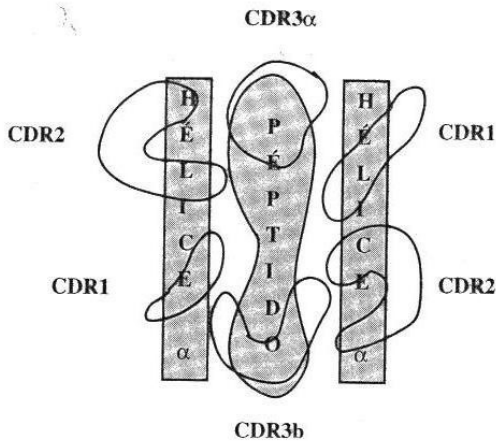
- DONANTE. Es la persona que dona el órgano, sea sólido o de células progenitoras hematopoyéticas
- RECEPTOR/HUESPED. Es la persona que recibe el trasplante del donante
- INJERTO. Es el órgano o tejido o células transplantadas
- ALOANTÍGENO HLA. Alelo HLA presente en el donante (injerto) y que no esté presente en el Receptor/Huesped. Puede ser reconocido de manera Directa (cargado de péptidos humanos del donante) o indirecta (como péptido



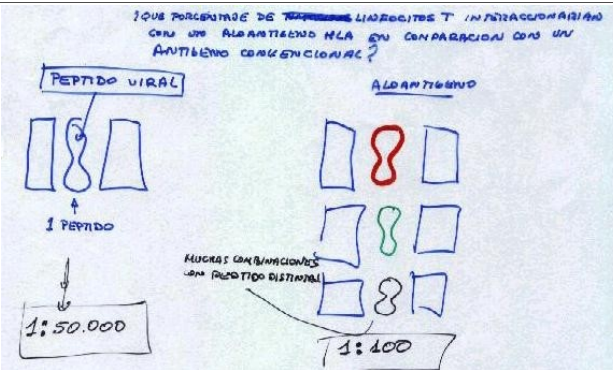
La enorme cantidad de **alelos HLA de clase I y II** que hay en la población hace que haya linfocitos T que son capaces de reconocer alelos no propios y activarse al reconocer células dendríticas maduras alogénicas. Hay dos tipos de trasplantes en donde se activan linfocitos T:

- Órganos sin linfocitos T.** Un ejemplo es riñón. Los linfocitos T del huesped reconoce células dendríticas maduras del donante (**huesped contra injerto**)
- Órganos o Tejidos con linfocitos T.** Hay diversos ejemplos; intestino, hígado, médula ósea. En estos casos los linfocitos T del huesped pueden reconocer células dendríticas del donante (**huesped contra injerto**), pero también los linfocitos T del donante pueden reconocer células dendríticas del huesped (**injerto contra huesped, en inglés graft versus host disease (GVHD)**)

enclavado en MHC-II presente en células del receptor/huesped)  
 5. ALOANTÍGENO NO-HLA. Proteínas humanas del donante que no tienen idéntica secuencia en el receptor. Pueden ser alelos de proteínas no-HLA o variabilidad de secuencia de un gen en la población humana. Estos aloantígenos no-HLA tienen más importancia en la presentación indirecta que en la directa (ver más adelante)

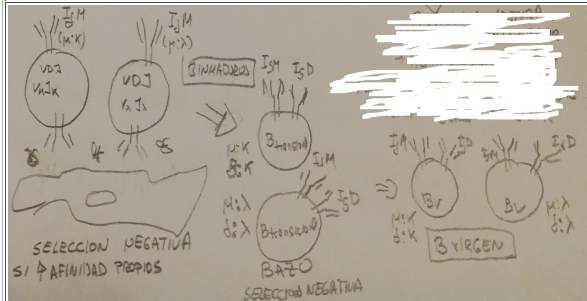


Hay que recordar que el receptor de antígeno de linfocito T reconoce tanto aminoácidos del péptido como del alelo MHC en el que se enclava



Sobre una molécula MHC no propia (allogénica) se pueden enclavar muchos péptidos provenientes de proteínas propias, generando miles de nuevos complejos pMHC no presentes en timo capaces de activar linfocitos T maduros. Por ello la frecuencia de linfocitos T que reconocen aloantígenos (complejos pMHC en donde MHC es un alelo no presente en el individuo) es de 1:100 en lugar de 1:50.000. La respuesta de linfocitos T frente a un ALOANTÍGENO es policlonal. Cada uno de los linfocitos T reconocerá un complejo pMHC diferente. Como el péptido enclavado NO lo conocemos, la especificidad antigénica de los linfocitos T que lo reconocen toma el nombre del ALELO MHC, y no de la proteína de la que proviene el péptido. **Es una excepción.** Los datos experimentales sugieren que se generan unos 500 complejos pMHC por cada aloantígeno HLA que pueden ser reconocidos por linfocitos T. Ello hace que sea una respuesta policlonal, en donde hay al menos 500 linfocitos T anti-B27 (por ejemplo) que reconocen complejos pB27 diferentes, cada uno reconocerá en B27 un péptido humano distinto

	Complejo pMHC	Especificidad antigénica	Frecuencia de linfocitos T antígeno específicos
Reconocimiento de un microorganismo POR LINFOCITOS T	Péptidos de la proteína citoplásmica viral Pol en el alelo propio HLA-B27	Anti-Pol	1:50.000 aproximadamente
Reconocimiento de un aloantígeno (HLA-B27) POR LINFOCITOS T	Péptidos de proteínas HUMANAS (propias) en el aloantígeno HLA-B27. Se considera que aproximadamente se pueden presentar unos 500 complejos pMHC distintos en cada alelo	Anti-HLA-B27	1:100 aproximadamente
Reconocimiento de un microorganismo POR LINFOCITOS B	No reconoce complejos pMHC	El antígeno no procesado (por ejemplo HBsAg)	1:50.000 aproximadamente
Reconocimiento de un aloantígeno POR LINFOCITOS B	Reconoce epítomos de la molécula MHC alejados de la zona de contacto con el péptido	La del alelo MC no-propio reconocido (aloantígeno) Por ejemplo HLA-B27	1:50.000 aproximadamente



También se activarán linfocitos B que reconocen aloantígenos, **dado que estos aloantígenos NO se encuentran en la médula ósea del receptor del trasplante.** Aunque durante el curso se ha hecho incapié en que los linfocitos B no reconocen complejos pMHC propios, **SÍ pueden reconocer complejos pMHC allogénicos.** La respuesta es policlonal (reconocen muchos epítomos en la molécula alógena) y los péptidos enclavados no forman parte de estos epítomos. Como se estudió en prácticas, estos anticuerpos pueden dar reacción cruzada entre alelos.

La frecuencia de linfocitos B frente a aloantígenos NO es superior a la de otras moléculas no propias, **siendo de 1:50.000 aproximadamente,** o incluso menos dado la semejanza en secuencia entre alelos en la región no implicada en el contacto con el péptido.

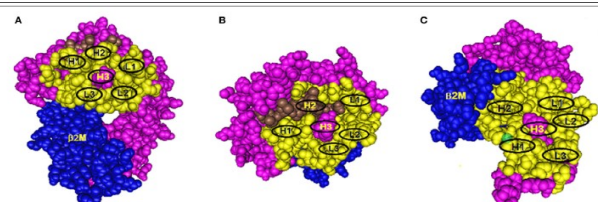
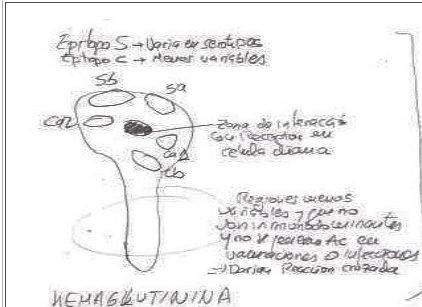
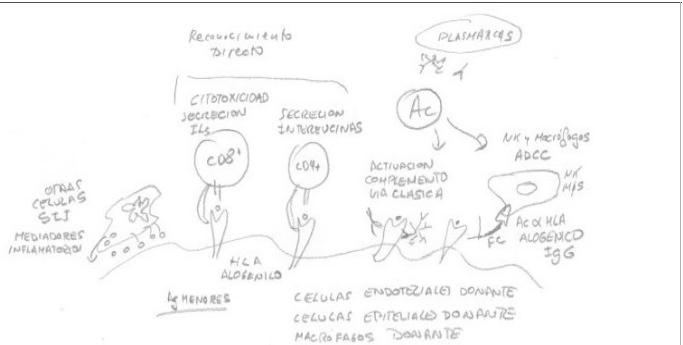


FIGURE 1 | Three models of structural HLA class I epitope. The HLA molecule has three components: HLA chain (pink),  $\beta$ 2-microglobulin (blue), and the bound peptide (green). The centrally located epitope interacts with CD8+ T cells. Residues within a 15-Å radius are colored yellow and include configurations (in oval circles) that make contact with other circles on heavy chain (H1 and H2) and light chain (L1, L2, and L3). (A-C) reflect three different epitope locations on the molecule.

Los anticuerpos **no reconocen el péptido enclavado en el aloantígeno** (la imagen del medio es una excepción, y es reconocido por sólo una de las seis regiones hipervariables de un anticuerpo). Por ello el epítipo reconocido es conformacional y no es diferente de un epítipo presente en una proteína viral y bacteriana. Por ello la **frecuencia de linfocitos B que reconocen un aloantígeno es de 1:50.000,** parecida a la de la respuesta anti-viral. Reconocen epítomos en el aloantígeno HLA no presentes en los alelos HLA-propios (zonas variables entre antígenos HLA). Esta baja frecuencia de precursores ha hecho que durante mucho tiempo se haya menospreciado el papel de los anticuerpos en el rechazo de órganos. Sin embargo igual que los anticuerpos contra una proteína viral es fundamental para su eliminación, **los anticuerpos frente a un aloantígeno también juegan un papel muy importante en el rechazo de órganos.**



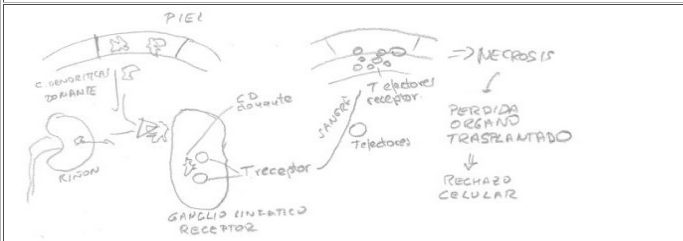
Como se aprecia, en la respuesta frente a un antígeno viral (HA de gripe) se pueden reconocer varios epítomos, siendo también una respuesta policlonal. Por ello **NO** hay una frecuencia de linfocitos B específicas frente a un aloantígeno muy diferente de la encontrada frente a cualquier otra proteína no propia. De hecho es probablemente menor dado que las moléculas MHC se parecen entre sí.



Los mecanismos por los que se dañan las células del trasplante (incluidas las células ENDOTELIALES) son variadas, incluyendo linfocitos T CD4+ (secreción de linfocinas que favorecen inflamación) y T CD8+ efectoras (citotoxicidad), anticuerpos que inducen activación de

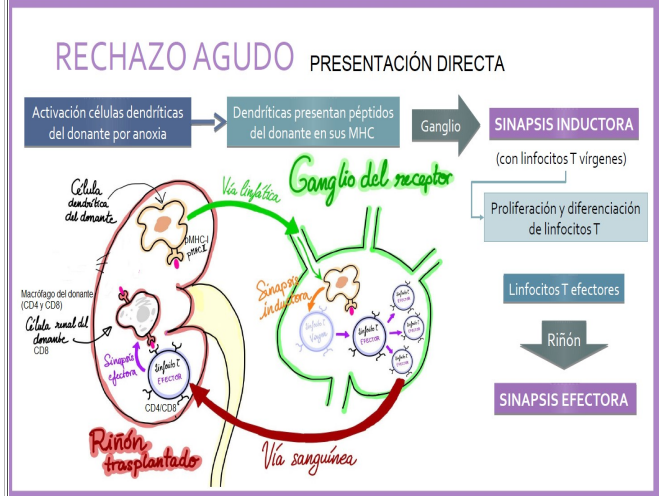
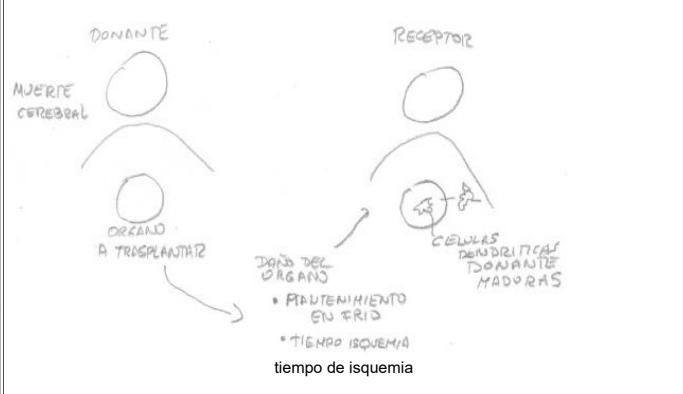
complemento y ADCC, células fagocíticas que liberan enzimas líticas respondiendo a citocinas inflamatorias secretadas por linfocitos T CD4+ o CD8+.  
 Los linfocitos T efectores que se muestran en esta figura hicieron un **reconocimiento del aloantígeno DIRECTO** (ver más adelante) sobre células dendríticas del donante y hacen sinapsis efectora en la figura con células del donante (epiteliales, etc)

	Complejo pMHC	Especificidad antigénica	Frecuencia de linfocitos T antígeno específicos	Tipo de respuesta
Reconocimiento de un microorganismo por linfocitos T (proteína gp120 de VIH por ejemplo)	Péptidos de la proteína citoplásmica viral gp120 en el alelo propio HLA-B27	Anti-Pol o anti-gp120	1:50.000 aproximadamente	Policlonal. Cada klon de linfocitos T reconoce péptidos diferentes de gp120 enclavados en los alelos MHC expresados por paciente)
Reconocimiento <b>Directo</b> de un aloantígeno por linfocitos T	Péptidos de proteínas propias en el aloantígeno HLA-B27	Anti-HLA-B27	1:100 aproximadamente	Policlonal. Cada clon de linfocitos T reconoce un péptido de proteínas propias diferentes enclavadas en aloantígeno HLA-B27
Reconocimiento de un aloantígeno por linfocitos B	NO reconoce el péptido del complejo pMHC, sólo epitopos conformacionales diferentes entre alelos MHC del receptor y del donante.	Anti-HLA-B27	<1:50.000	Policlonal. Cada linfocito B reconoce un epitopo del aloantígeno (no interviene el péptido enclavado)

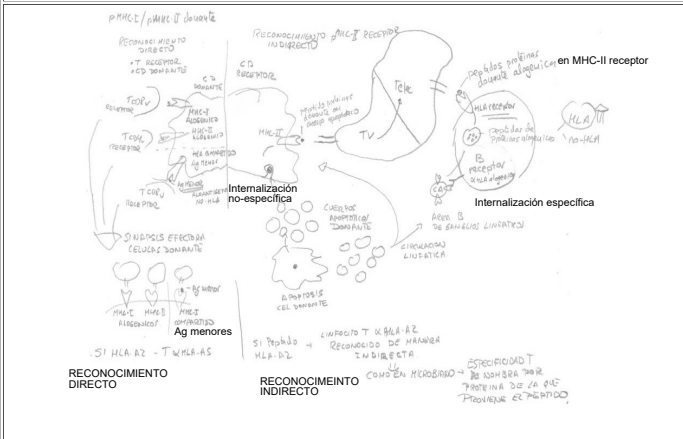


En la respuesta huesped contra injerto, las células dendríticas maduras del donante abandonan el órgano transplantado por circulación linfática y reaccionan con linfocitos T y B del receptor en ganglio linfático

Las células dendríticas del **DONANTE/Injerto** parece que maduran durante el proceso de "anoxia" secundaria a la extirpación del órgano y la instalación en el nuevo paciente. La mejor tolerancia de los trasplantes en donde el periodo de anoxia se ha reducido parece avalar esta hipótesis



**RECONOCIMIENTO DIRECTO DEL COMPLEJO pMHC ALOGÉNICO.** Como en toda respuesta inmune el reconocimiento del antígeno, en este caso aloantígeno, se hace en órganos linfocides secundarios al que llegan células dendríticas maduras alogénicas (del donante/injerto). Los linfocitos T efectores del receptor/huesped abandonan el ganglio por circulación linfática y se extravasas en la zona de inflamación, debida probablemente a la liberación de DAMPs por células del donante muertas por anoxia. **Reconocimiento Directo del aloantígeno en células dendríticas del donante**



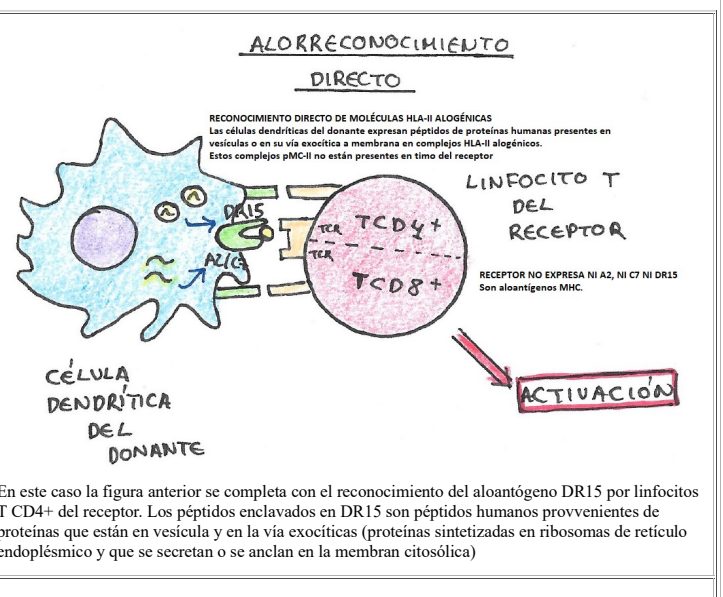
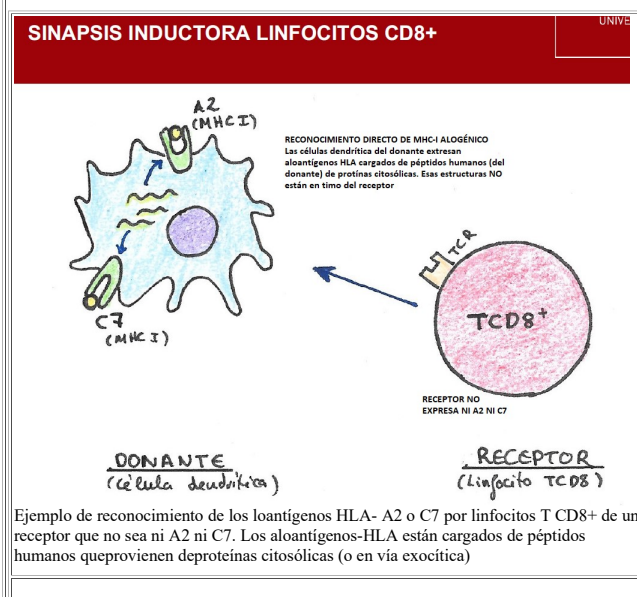
Imágenes del reconocimiento directo e indirecto de los aloantígenos HLA. En el reconocimiento directo se reconoce el aloantígeno HLA cargado de péptidos humanos, en el indirecto se reconocen péptidos del aloantígeno HLA enclavados en alelos MHC-II del receptor. El **aloantígeno-HLA** que es internalizado para la **presentación indirecta está en la superficie de CUERPOS APOPTÓTICOS**. Los cuerpos apoptóticos ya vimos que son capaces de ser internalizados por células dendríticas gracias al cambio de los fosfolípidos de membrana que son reconocidos por receptores de dendríticas. Como ya vimos las proteínas presentes en el cuerpo apoptótico (en su membrana o en su interior) pueden ser presentados en MHC-II gracias al proceso de presentación indirecte. Los linfocitos B anti-aloantígeno-HLA reconocen los aloantígenos-HLA en a membrana de los cuerpos apoptóticos, lo internalizan y lo **presentan en MHC-II**. Por ello la presentación indirecta requiere la formación de **cuerpos apoptóticos presentes en zona de trasplante** (la captan células dendríticas) o en **Area B de órganos linfocides secundarios** (llegan por circulación linfática a la zona B de órganos linfocides).

**ACTIVACIÓN DE LINFOCITO T VÍRGENES**

- **Reconocimiento Directo (activación linfocitos T CD4+ o CD8+ del receptor/huesped sobre células dendríticas del donante/injerto).** Se forma una sinapsis inductora en donde los linfocitos T CD4+ y T CD8+ del huesped/receptor reconocen aloantígenos de clase I y/o de clase II en las células dendríticas del donante/injerto y se convierten en células efectoras. En este caso los linfocitos T CD8+ vírgenes **NO NECESITAN PRESENTACIÓN CRUZADA**, dado que la célula dendrítica del donante/injerto expresa el complejo pMHC-I alogénico, no necesita endocitar cuerpos apoptóticos.
- **Reconocimiento Indirecto (activación de linfocitos T CD4+ del receptor/huesped al reconocer aloantígenos en las células dendríticas propias del receptor/huesped provenientes de CUERPOS APOPTÓTICOS).** Se forma una sinapsis inductora que es peculiar y MUY importante para generar anticuerpos frente a aloantígenos. La célula dendrítica del receptor/huesped capta cuerpos apoptóticos del donante (proveniente de células del donante/injerto que mueren por apoptosis) y presenta en moléculas MHC-II propia (del huesped) péptidos de las moléculas alogénicas en MHC-I o MHC-II presentes en la membrana de la célula apoptótica (del donante), formándose complejos pMHC-II en donde el péptido puede provenir de moléculas MHC-I o MHC-II del donante/injerto.
  - o No confundir con la presentación cruzada que ocurre en la respuesta antiviral. Aquí los aloantígenos presentes en los cuerpos apoptóticos se presentan en MHC-II (presentación indirecta). **Elo facilita la cooperación T:B.**
    - Si analizamos la figura de reconocimiento alogénico indirecto, vemos como NO se refleja la presentación cruzada (presentación de péptidos del donante en MHC-I del huesped). Puede ocurrir, pero los linfocitos T CD8 generados reconocerían MHC-I propio (del huesped) con péptidos de moléculas alogénicas del donante presente en citoplasma. Este tipo de células NO existen , ya que las células epiteliales del huesped no tienen en su citoplasma aloantígenos ni pueden realizar presentación cruzada
- **COOPERACIÓN T:B para producción anticuerpos específicos frente a HLA-alogénico**
  - o Las células trasplantadas NO llegan a la zona B del ganglio. **Llegan Cuerpos apoptóticos**
  - o La existencia de **presentación indirecta** de proteínas presentes en cuerpos apoptóticos (presentación en moléculas MHC-II del huesped péptidos de moléculas

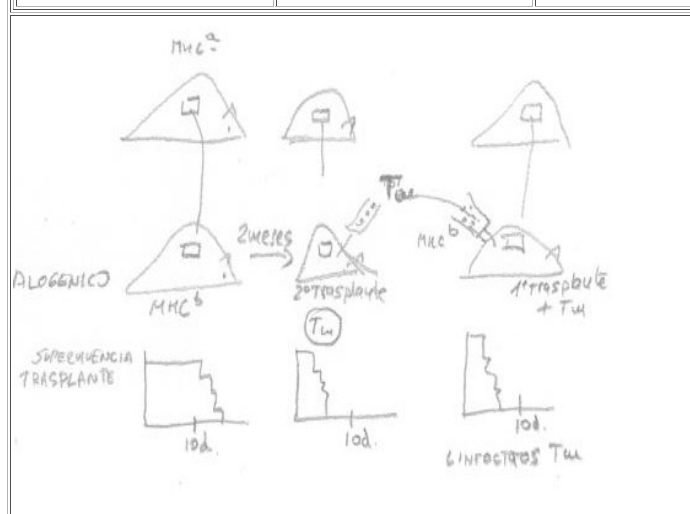
MHC del donante) permite la cooperación T:B y la formación de anticuerpos anti-MHC alógeno. Los linfocitos B del huésped reconocen el aloantígeno íntegro en la membrana de cuerpos apoptóticos que llegan a ganglio. Al endocitar los cuerpos apoptóticos de manera específica (sólo los que contengan el aloantígeno frente al que es específico, en la figura un aloantígeno MHC-I) presenta en MHC-II del huésped péptidos de moléculas MHC-I o MHC-II alógenas presentes en el cuerpo apoptótico endocitado (del donante), que no están en timo y que por tanto puede activar linfocitos T CD4+ del huésped que hicieron una sinapsis inductora por reconocimiento indirecto con células dendríticas que fagocitaron el cuerpo apoptótico

Reconocimiento HLA alógeno directo Moléculas HLA alógenas íntegras expresadas en células del donante		Reconocimiento HLA alógeno indirecto Moléculas HLA alógenas procesadas y presentadas en MHC-II del receptor						
	Sinapsis inductora	Sinapsis efectora	Sinapsis inductora	Sinapsis efectora				
T CD4+	<p><b>Células dendríticas donante</b></p> <p>Generación T CD4+ efectores anti-MHC-II alógenas</p>	<p><b>Macrófagos del donante.</b></p> <p><b>Linf B del donante</b> si estuvieran en el trasplante</p> <p>Generación Inflamación (por secreción de interleucinas) y tal vez respuesta anticuerpos policlonal</p>	<p><b>Células dendríticas del receptor</b> que han fagocitado cuerpos apoptóticos / exosomas de células del donante</p> <p>Generación linfocitos T CD4+ efectores del receptor que reconocen péptidos de HLA-I y HLA-II alógeno del donante/injerto presentado en MHC-II del receptor</p>	<p><b>Linfocitos B del receptor</b> que ha reconocido HLA-alógeno.</p> <p><b>Macrófagos del receptor</b> que endociten remanetes celulares (cuerpos apoptóticos) del donante.</p> <p>Generación de Ac específicos contra HLA alógeno e Inflamación</p>				
T CD8+	<p><b>Células dendríticas del donante</b></p> <p>Generación T CD8+ anti-MHC-I alógenas</p>	<p><b>Células epiteliales del donante.</b> También macrófagos o linfocitos B del donante.</p> <p>Destrucción células del donante</p>	<p><b>Células dendríticas receptor</b> que hayan hecho <b>presentación cruzada</b> de remanetes celulares</p> <p>Generación linfocitos T CD8+ efectores del receptor que reconocen péptidos de HLA-I y HLA-II alógeno presentado en MHC-I del receptor</p>	<p>No la pueden hacer con NINGUNA célula ni del receptor ni del donante.</p> <p>Ninguno. No existen células del receptor con moléculas MHC-I o II alógenas en citoplasma. Sólo Células dendríticas del receptor que hacen reacción cruzada, y NO están en órgano trasplantado sino en ganglio.</p>				
Efecto global	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los linfocitos T CD4+ del RECEPTOR que hacen sinapsis efectora con macrófagos del DONANTE secretan interleucinas que favorecen reclutamiento células inflamatorias.</li> <li>Los linfocitos T CD4+ del RECEPTOR que hacen sinapsis efectora con linfocitos B del DONANTE (cosa muy infrecuente y sólo en trasplantes con folículos linfoides en lámina propia a médula ósea) podrían, según algunos investigadores, inducir la diferenciación de células B memoria (sin contacto con su antígeno específico) y favorecer aumento de IgG total (respuesta policlonal) al activar cualquier célula B memoria del donante</li> <li>Los linfocitos T CD8+ del receptor DESTRUIRÍAN las células del donante por citotoxicidad.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Los linfocitos T CD4+ del RECEPTOR harían que los linfocitos B del RECEPTOR secretaran anticuerpos anti-HLA de clase I o II alógenas íntegras (no procesadas), que favorecerían la destrucción de las células del donante por citotoxicidad mediada por anticuerpo o por complemento. Además se produciría el reclutamiento de células inflamatorias.</li> <li>Los linfocitos T CD4+ del RECEPTOR que hacen sinapsis efectora con macrófagos del Receptor que hubieran fagocitado cuerpos apoptóticos del donante secretarían interleucinas que favorecen reclutamiento células inflamatorias y al final el rechazo del órgano</li> <li>Los linfocitos T CD8+ no juegan ningún papel. No existen células del receptor que tengan las moléculas MHC alógenas en su citoplasma con las que hacer sinapsis efectora.</li> </ul>					
<p>Los aloantígenos NO-HLA presentes en los cuerpos apoptóticos también pueden presentarse en complejos pMHC-II en la membrana de células del receptor que han internalizado cuerpos apoptóticos que contengan aloantígenos-NO-HLA y activar a linfocitos T CD4+. Las células del receptor que pueden internalizar cuerpos apoptóticos son</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Células dendríticas</li> <li>Macrófagos</li> <li>Linfocitos B anti-alloantígenos-HLA</li> <li>¿Linfocitos B que reconozcan aloantígenos-NO-HLA en la membrana de cuerpos apoptóticos? NO parece que estas proteínas de membrana existan y puedan ser reconocidas por linfocitos B, pero podría pasar</li> </ol>		<p>Reconocimiento indirecto de aloantígenos NO-HLA (<b>antígenos menores</b>) en alelos HLA de clase II</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sinapsis inductora</th> <th>Sinapsis efectora</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p><b>Células dendríticas del receptor</b> que han fagocitado cuerpos apoptóticos / exosomas de células del donante</p> <p>Generación linfocitos T CD4+ efectores del receptor que reconocen péptidos de aloantígenos-NO-HLA del donante/injerto presentado en MHC-II del receptor</p> </td> <td> <p><b>Linfocitos B del receptor</b> que ha reconocido HLA-alógeno.</p> <p><b>Macrófagos del receptor</b> que endociten remanetes celulares (cuerpos apoptóticos) del donante.</p> <p>Generación de Ac específicos contra HLA alógeno e Inflamación</p> </td> </tr> </tbody> </table>			Sinapsis inductora	Sinapsis efectora	<p><b>Células dendríticas del receptor</b> que han fagocitado cuerpos apoptóticos / exosomas de células del donante</p> <p>Generación linfocitos T CD4+ efectores del receptor que reconocen péptidos de aloantígenos-NO-HLA del donante/injerto presentado en MHC-II del receptor</p>	<p><b>Linfocitos B del receptor</b> que ha reconocido HLA-alógeno.</p> <p><b>Macrófagos del receptor</b> que endociten remanetes celulares (cuerpos apoptóticos) del donante.</p> <p>Generación de Ac específicos contra HLA alógeno e Inflamación</p>
Sinapsis inductora	Sinapsis efectora							
<p><b>Células dendríticas del receptor</b> que han fagocitado cuerpos apoptóticos / exosomas de células del donante</p> <p>Generación linfocitos T CD4+ efectores del receptor que reconocen péptidos de aloantígenos-NO-HLA del donante/injerto presentado en MHC-II del receptor</p>	<p><b>Linfocitos B del receptor</b> que ha reconocido HLA-alógeno.</p> <p><b>Macrófagos del receptor</b> que endociten remanetes celulares (cuerpos apoptóticos) del donante.</p> <p>Generación de Ac específicos contra HLA alógeno e Inflamación</p>							



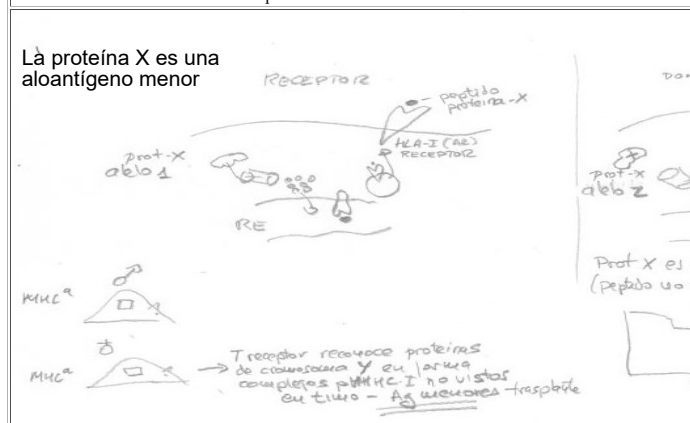
Complejo pMHC	Especificidad antigénica	Frecuencia de linfocitos T antígeno específicos	Tipo de respuesta
---------------	--------------------------	-------------------------------------------------	-------------------

Reconocimiento de un microorganismo por linfocitos T (proteína gp120 de VIH por ejemplo)	Péptidos de la proteína citoplásmica viral gp120 en el alelo propio HLA-B27	Anti-gp120	1:50.000 aproximadamente	Policlonal. Cada clon de linfocitos T reconoce péptidos diferentes de gp120 enclavados en los alelos MHC expresados por paciente)
Reconocimiento <b>Directo</b> de un aloantígeno por linfocitos T	Péptidos de proteínas humanas enclavados en aloantígenos MHC-I o MHC-II (por ejemplo HLA-B27)	Anti-HLA-B27 !!!	1:100 aproximadamente	Policlonal. Cada clon de linfocitos T reconoce un péptido de proteínas humanas diferentes enclavadas en aloantígeno HLA-B27
Reconocimiento <b>Indirecto</b> del aloantígeno por linfocitos T	Péptidos de aloantígenos MHC (o de otras proteínas con alelos) del donante <b>presentados en MHC-II del receptor</b> . Las proteínas pueden estar en membrana o interior de cuerpos apoptóticos	No suele mencionarse en libros. Probablemente toma el nombre de la proteína de la que proviene el péptido enclavado en MHC-II. Si péptido de B27 sería anti-B27 reconocido de manera indirecta	1:50.000	Policlonal. Puede reconocer péptidos de proteínas con alelos (sobre todo MHC ALOGÉNICA) enclavados en los diferentes alelos <b>MHC-II del receptor</b>
Reconocimiento de un microorganismo por linfocitos B (proteína gp120 de VIH por ejemplo)	Reconoce epítomos conformacionales de p120	Anti-gp120	1:50.000 para cada epítomo reconocido	Policlonal.
Reconocimiento <b>Directo</b> de un aloantígeno por linfocitos B	Reconoce epítomos conformacionales MHC-alogénico en los que NO interviene el péptido	Anti-HLA-B27	1:50.000	Policlonal. Puede haber reacción cruzada con otros alelos HLA de parecida secuencia, lo que tiene importancia en trasplante
Reconocimiento indirecto de aloantígenos por linfocitos B	<b>NO existen</b> , ya que linfocitos B NO reconocen péptidos enclavados en pMHC.	<b>NO existen</b> , ya que linfocitos B NO reconocen péptidos enclavados en pMHC.	<b>NO existen</b> , ya que linfocitos B NO reconocen péptidos enclavados en pMHC.	<b>NO existen</b> , ya que linfocitos B NO reconocen péptidos enclavados en pMHC.



El reconocimiento del aloantígeno trae como consecuencia la destrucción de las células del trasplante (rechazo). Este proceso de reconocimiento tiene **memoria inmunológica**, lo que demuestra que es realizado por células del sistema inmune específico. La generación de memoria es un grave problema a la hora de realizar re-trasplantes cuando un trasplante es rechazado y por tanto en ese paciente receptor hay linfocitos T efector anti-HLA y anticuerpos anti-HLA.

**RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD MENORES: ALELOS MOLÉCULAS NO-HLA. RECONOCIMIENTO COMPLEJOS pMHC HUMANOS HUMANOS NO PRESENTES EN TIMO PRESENTADOS EN ALELOS MHC-I DEL RECEPTOR**



**ALOANTÍGENOS MENORES**

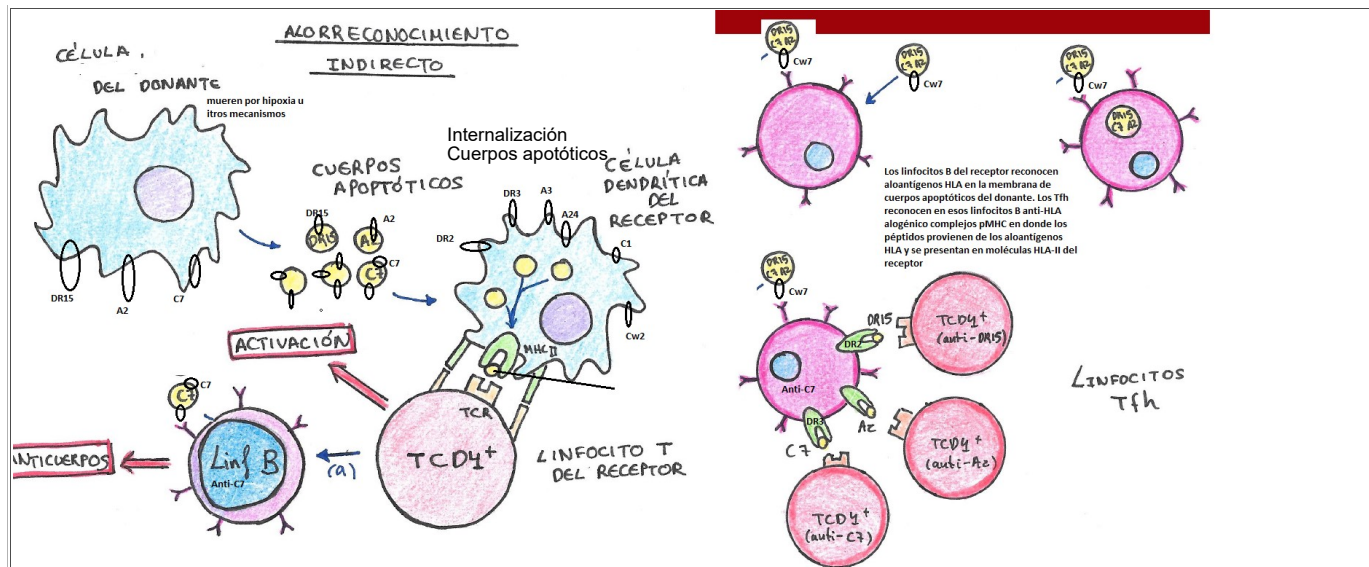
Prof X es un antígeno MENOR (péptido no visto en timo)  
 ↓ 8 T<sub>H</sub> x Ag menor  
 1:100.000

**ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD MENORES.**  
 Son proteínas polimórficas no codificadas en los loci MHC. El caso más evidente son los antígenos H-Y en donde las hembras rechazan trasplantes de los machos que comparten todos los alelos MHC. En este caso la frecuencia de presores es mucho menor y es semejante al de la respuesta frente a microorganismos.

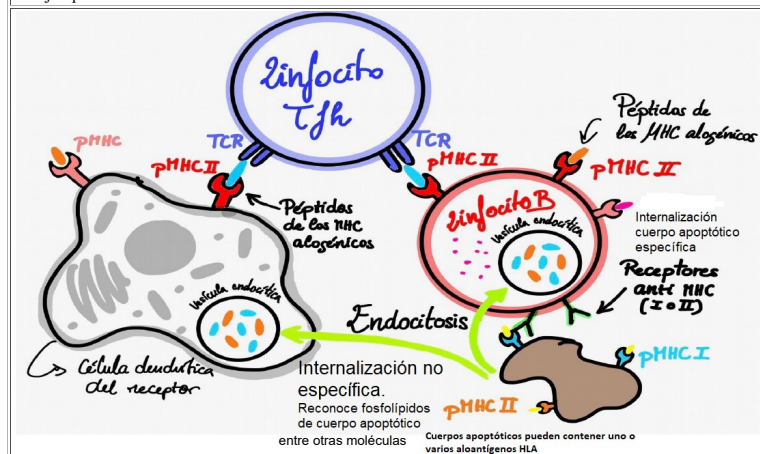
- Estos antígenos menores son muy semejantes a los antígenos tumorales, presentes en la membrana de células tumorales en forma de complejos pMHC-I sobre todo.
- Los antígenos menores NO son reconocidos por anticuerpo.
- El reconocimiento de los antígenos menores provoca un rechazo más lento

Es un reconocimiento de una molécula MHC-I DIRECTO, sobre las células dendríticas del donante/injerto. Se reconocen péptidos de proteínas propias no presentes en el timo del donante. Hay dos opciones

- Moléculas codificadas en el cromosoma Y. Las células dendríticas expresan complejo pMHC-I en donde el péptido proviene de proteínas citoplásmicas codificadas en el cromosoma Y. Si el huesped es mujer, esos complejos pMHC-I no están en timo y pueden reconocerlos con alta afinidad sobre células del donante/injerto
- Moléculas citosólicas polimórficas. Es lo representado en la figura. El donante expresa un complejo pMHC-I que no existió en el timo del huesped ya que el péptido proviene de una proteína polimórfica y el donante y el receptor tienen diferentes alelos (secuencia). La activación T ocurre cuando el péptido enclavado en el MHC-I del donante incluye esa región polimórfica (diferente secuencia).
- Ello justifica que haya rechazo en trasplantes en donde el donante y el receptor comparten todos los alelos MHC-I y MHC-II y no están emparentados.



Los linfocitos B del receptor reconocen aloantígenos HLA en la membrana de cuerpos apoptóticos que proceden de células del donante. Los Tfh reconocen en la membrana de los linfocitos B anti-HLA alogénico complejos pMHC en donde el péptido proviene de los aloantígenos HLA que se presentan en alelos MHC-II del receptor. Dependiendo de la célula del donante que mueren los cuerpos apoptóticos tienen o no alelos MHC-II (Si los tienen si provienen de macrófagos). Los cuerpos apoptóticos pueden presentar todas las moléculas MHC del donante o sólo algunas de ellas. En este caso los cuerpos apoptóticos tienen en su membrana los aloantígenos A2, C7 y DR15 (vuestros compañeros representan en el dibujo cuerpos apoptóticos que resentan un único aloantígeno o todos ellos). Se activan T<sub>v</sub> en sinapsis inductora con célula dendrítica del huesped que presenta complejos pMHC-II no vistos en timo formados por péptidos de A2, C7 y DR15 presentados en DR2 o DR3. Estos linfocitos T<sub>fh</sub> cooperarán con linfocitos B anti-A2, anti-C7 y anti-DR15. En la figura un linfocito B anti-C7 reconoce C7 en un cuerpo apoptótico que presenta todos los aloantígenos HLA y por ello puede recibir cooperación de linfocitos T anti-A2 reconocido de manera indirecta, anti-C7 reconocido de manera indirecta y anti-DR15 reconocido de manera indirecta. Es necesario mencionar que es de manera indirecta para distinguirlos de los linfocitos T anti-A2 que reconocen este aloantígeno de manera directa (péptidos humanos en A2) Un ejemplo



Esquema del reconocimiento indirecto de aloantígenos HLA. Los cuerpos apoptóticos son internalizados de manera inespecífica (reconocimiento de fosfolípidos de membrana en cuerpo apoptótico u otras estructuras que permita el reconocimiento de cualquier cuerpo apoptótico) por células dendríticas y de manera específica por parte de linfocitos B anti-HLA alogénico.

- Es posible que el cuerpo apoptótico contenga en su interior proteínas polimórficas-NO-HLA con secuencia diferente entre donante y receptor que podrían también presentarse en forma de complejos pMHC-II y podrían facilitar la cooperación T:B al haber más linfocitos T<sub>fh</sub> capaces de cooperar con los linfocitos B anti-HLA-aloténicos. Si estas proteínas polimórficas estuvieran presente en la membrana de un cuerpo y apoptótico y hubiera linfocitos B que reconocieran un epítipo con secuencia diferente en esa proteína, se podrían generar anticuerpos anti-proteínas polimórficas NO-MHC. Esta posibilidad esté en investigación.

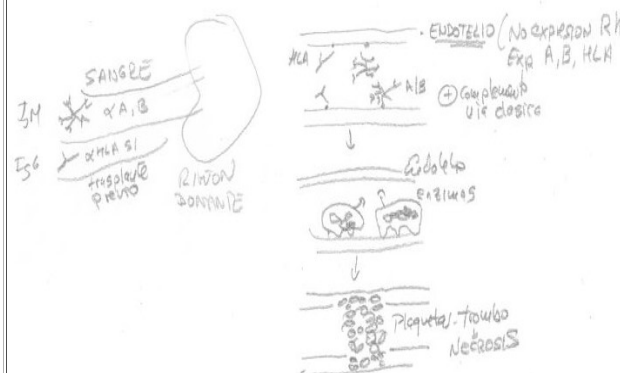
**CLASIFICACIÓN DEL RECHAZO DEL ÓRGANO TRASPLANTADO**

Tempo of rejection response		
type of rejection	time taken	mechanisms of rejection
hyperacute rejection	minutes to hours	preformed anti-donor antibodies
acute rejection	days to weeks	activation of alloreactive T cells
chronic rejection	months to years	slow cellular response, response of organ to injury, unknown causes

© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

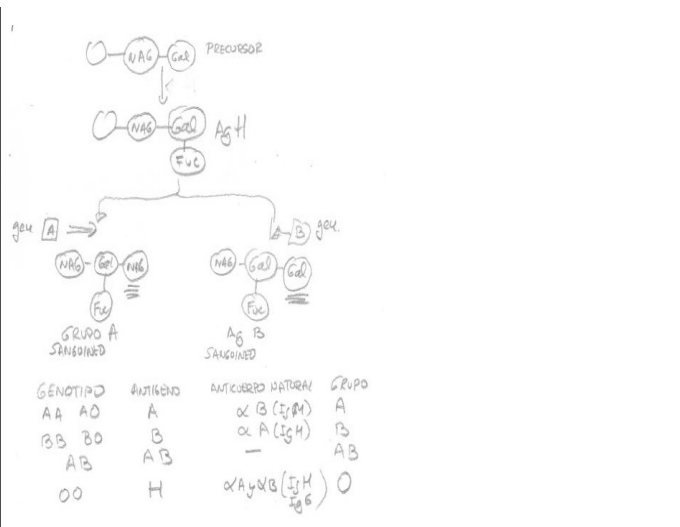
Hay tres tipos de rechazo clínico. Aquí están sus características. ATENCIÓN: En el rechazo agudo también puede jugar un papel los anticuerpos anti-HLA generados tras la cooperación T:B.

**RECHAZO HIPERAGUDO**

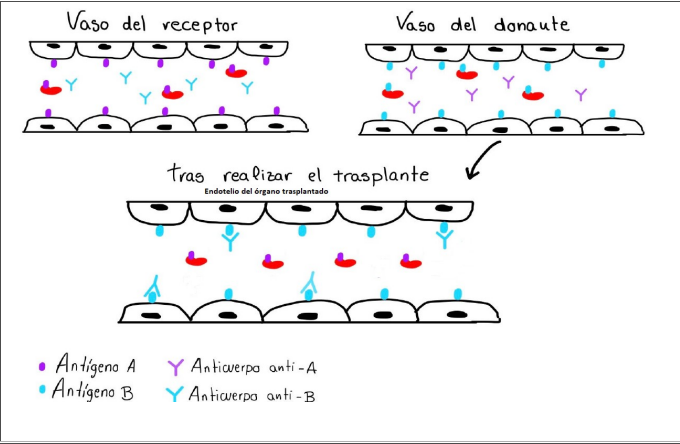


Rechazo hiperagudo, debido a existencia anticuerpos preexistente. Pueden ser específicos frente a:

- **Grupo sanguíneos.** Las células endoteliales expresan grupos sanguíneos. Por ello si el huesped tiene anticuerpos (isohemaglutininas) contra los grupos sanguíneos del donante se produce la activación del complemento, reclutamiento de neutrófilos, daño endotelial, coagulación y necrosis del órgano trasplantado. Los antígenos Rh no se expresa en endotelio, por lo que no se suele tener en cuenta.
- **Anticuerpos anti-HLA preformados (existentes) antes del trasplante.** Embarazos o trasplantes previos pueden producir la generación de anticuerpos anti-HLA-I o anti-HLA-II. Es la situación recogida en la figura, ya que el anticuerpo es de isotipo IgG. Estos individuos se denominan sensibilizados o hipersensibilizados. Por ello es fundamental en

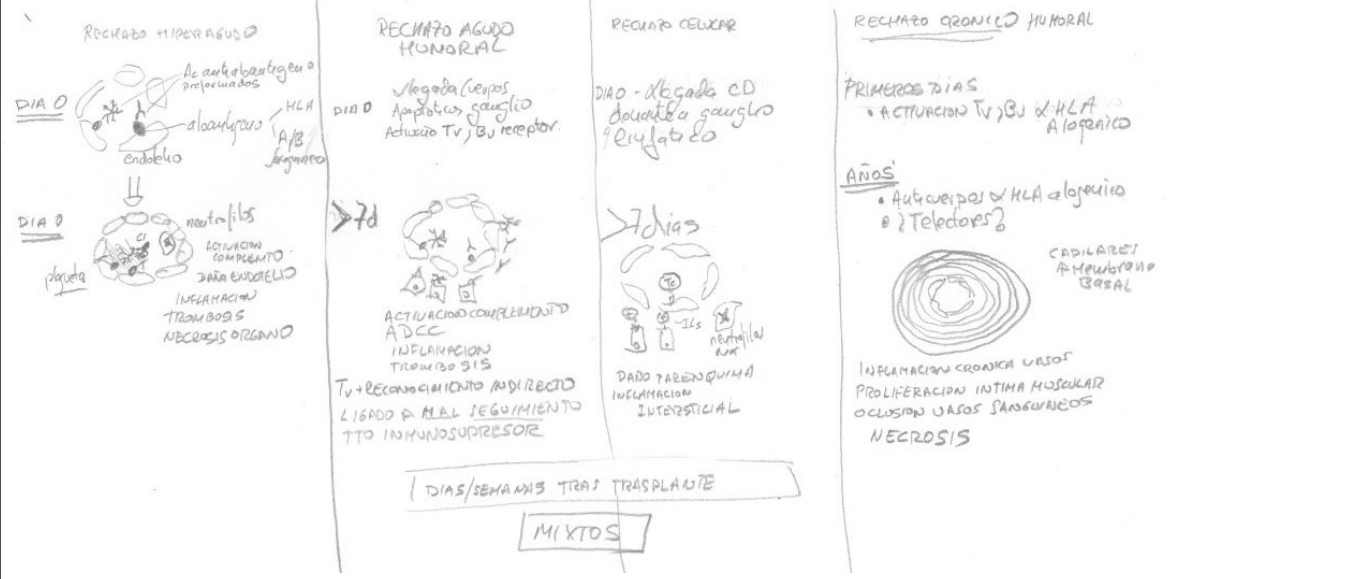


algunos trasplantes (riñón) realizar una **PRUEBA CRUZADA**, en donde el suero del huésped se añade a células del donante en presencia de complemento y se aprecia in vitro antes de realizar el trasplante si existen o no estos anticuerpos anti HLA del donante. Es algo parecido a lo desarrollado en la práctica-HLA-I pero a las células del donante se añade el suero del receptor para saber si tienen anticuerpos preformados contra los alelos HLA del donante. Lo ideal es utilizar linfocitos B ya que estos linfocitos



En este dibujo el receptor es del grupo sanguíneo A y tiene en su sangre anticuerpos anti-B. El donante es del grupo sanguíneo B y tiene anticuerpos anti-A.

- Hay que resaltar que los grupos sanguíneos A y B se expresan en hematias y en Células endoteliales, además de en otros tejidos.
- Si se trasplanta un riñón, el endotelio del órgano trasplantado es del donante y por tanto expresa en su membrana los glúcidos que forman el grupo B. Al trasplantar se lava el órgano y se elimina la sangre del órgano trasplantado, por ello en esta situación los anticuerpos anti-A del donante NO JUEGAN NINGÚN PAPEL.
- Al ligar en la cirugía los vasos sanguíneos de donante y receptor, la sangre del donante que contiene anticuerpos anti grupo B comienza a fluir y los anticuerpos anti B preformados de isotipo IgM (ese hecho NO está representado en la figura) se unen al grupo sanguíneo B en la membrana de la célula endotelial del órgano trasplantado, se activa el complemento por vía clásica, se forman anafilatoxinas que reclutan neutrófilos y les hacen secretar enzimas que dañan el endotelio activándose la cascada de la coagulación. La consecuencia de este proceso es la formación de trombos y la necrosis del órgano trasplantado en pocas horas (Rechazo hiperagudo)
- Este rechazo hiperagudo puede aparecer en RETRASPLANTES, en donde el receptor ha rechazado un órgano, se ha sensibilizado y tiene anticuerpos preformados anti-HLA que pueden unirse a los alelos HLA del donante presente en células endoteliales



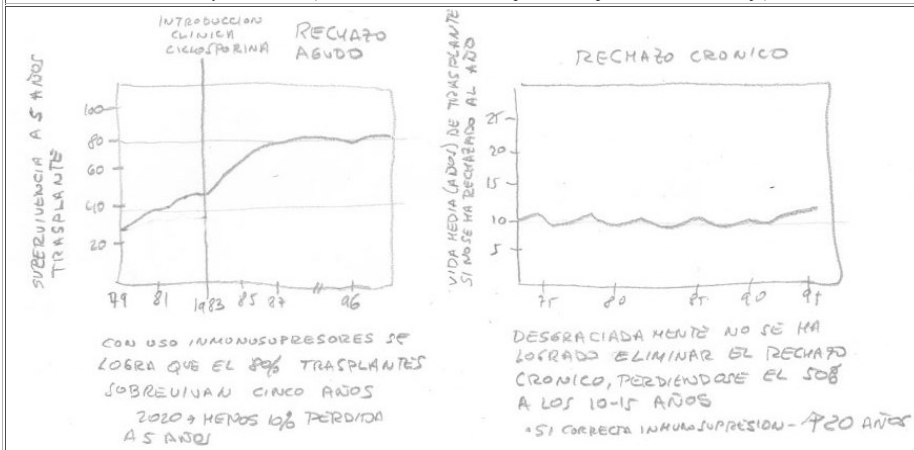
**Rechazo Agudo.** Intervienen linfocitos T efectores y Anticuerpos que reconocen aloantígenos generados por el donante (en huésped contra injerto). **Rechazo agudo celular:** Los linfocitos T CD8+ efectores parecen jugar el papel más importante al reconocer aloantígenos sobre todo células epiteliales (parénquima). Sin embargo las citoquinas secretadas por linfocitos T CD4+ del receptor/huésped al reconocer macrófagos del donante/injerto pueden jugar también un papel relevante. **Rechazo agudo humoral:** En este caso los anticuerpos anti-HLA alogénico juegan el papel más importante. Parece que estos anticuerpos se unen a células endoteliales inflamatorias, que pueden expresar MHC-II. Este tipo de rechazo agudo fue considerado mucho menos frecuente que el agudo celular, sin embargo está cobrando importancia conceptual al ser rechazos que son resistentes al tratamiento inmunosupresor. **Rechazo Agudo Mixto:** Participan tanto anticuerpos como linfocitos T efectores.

**Rechazo crónico.** Se produce una hiperplasia de la íntima de los vasos del órgano trasplantado, que conduce a una disminución de su grosor, una mala irrigación del órgano trasplantado y una progresiva pérdida de su función. Es el problema MÁS IMPORTANTE al que se enfrentan ahora la inmunología del trasplante, impedir este rechazo crónico, por ahora inevitable. No se conocen bien sus causas, especulándose con la posibilidad de que los anticuerpos anti-HLA jueguen un papel relevante.

Ante la sospecha de un rechazo agudo por generación de anticuerpos anti-HLA del donante debe hacerse una prueba cruzada (detección de anticuerpos en el suero del receptor que se unen a la membrana de las células del donante). Se puede hacer por citotoxicidad mediada por complemento, al añadir en pocillos de terasaki a células del donante suero del receptor, añadirle complemento y mirar viabilidad (Práctica-I-HLA). Actualmente se utiliza la citometría dado que se venden una bolas (que simulan células) que tienen unidades diferentes alelos MHC de clase I y clase II (un único alelo en cada bola) y se puede poner de manifiesto si el receptor tiene o no en suero anticuerpos contra las moléculas alógenas HLA del donante, que siempre están en baja concentración dado que la mayoría están unidas a la membrana de las células del donante en los órganos trasplantados.

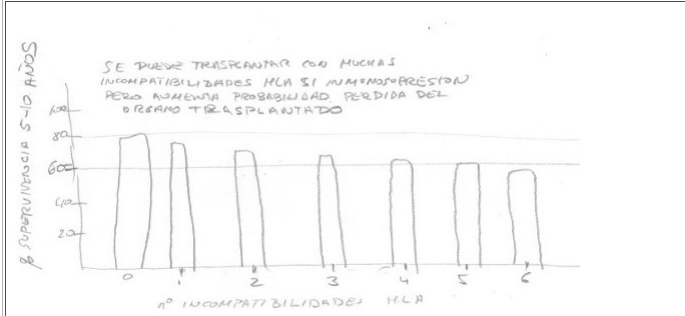


Los anticuerpos anti-HLA no son fáciles de detectar dado que se unen a las células del donante (Absorción). Es parecido a lo que ocurre en infecciones crónicas de virus que inducen viremia, pero no podemos hablar de formación de inmunocomplejos dado que la molécula HLA-alogénica está en la membrana de células presentes en tejidos. En esta figura a los anticuerpos anti-HLA alogénico se les denomina DSA (donor specific antibodies) y hasta que no se logra una muy alta concentración de anticuerpos anti-HLA alogénico no son fáciles de detectar en los ensayos señalados (microcitotoxicidad mediada por anticuerpos o citometría de flujo)



El reconocimiento de aloantígenos HLA por linfocitos T y B es un proceso inevitable, y en ausencia de tratamiento inmunosupresor no se podría relizar esta intervención terapéutica. Ciclosporina es un fármaco inmunosupresor de una enorme relevancia. En esta gráfica se muestra la supervivencia a los cinco años de trasplantes de corazón antes y después de la disponibilidad de ciclosporina A. **¿Qué conclusión se puede extraer?**

Esta gráfica aporta dos informaciones muy relevantes. En primer lugar la supervivencia a un año (eje Y de la izquierda). La supervivencia del trasplante al año de la intervención (no se rechaza) en el primer año) ha aumentado de una manera muy importante desde el año 1975, siendo actualmente superior al 90%. Los modernos fármacos inmunosupresores son los responsables de este fenómeno. Sin embargo **NO** ha mejorado desde el año 1975 el tiempo que sobrevive un trasplante cuando no se ha rechazado en el primer año (half live after 1 year, eje Y de la derecha). Más del 50% de los trasplantes se rechazan crónicamente y no sobreviven más de 10 años, lo que hace necesario re-transplantar, lo que no es fácil dada la dificultad en la obtención de donantes y la generación de anticuerpos y linfocitos Tm y Tefectores que dan reacción cruzada con otros aloantígenos no presentes en el órgano rechazado. Todavía no hay un tratamiento adecuado para evitar la aparición de este rechazo crónico, aunque parece disminuir su frecuencia cuanto mayor grado de compatibilidad hay entre donante y receptor y el menor tiempo de anoxia del órgano trasplantado.



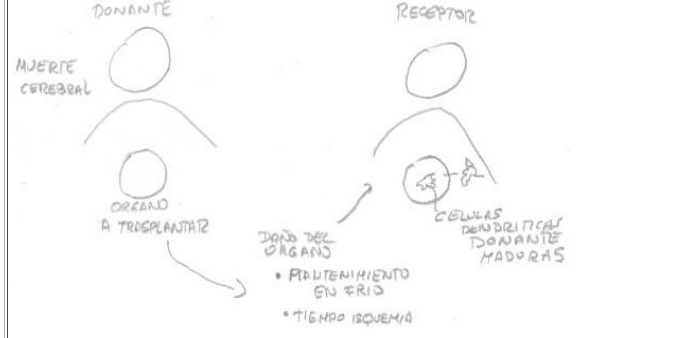
En esta serie se mide la supervivencia de riñones de cadáver a los cinco años. Terminología:

- Identidades. Número de alelos de clase I y II compartidos por donante y huesped
- Falta de identidad (**Diferencia**, en inglés mismatch). Número de alelos NO compartidos entre donante y huesped

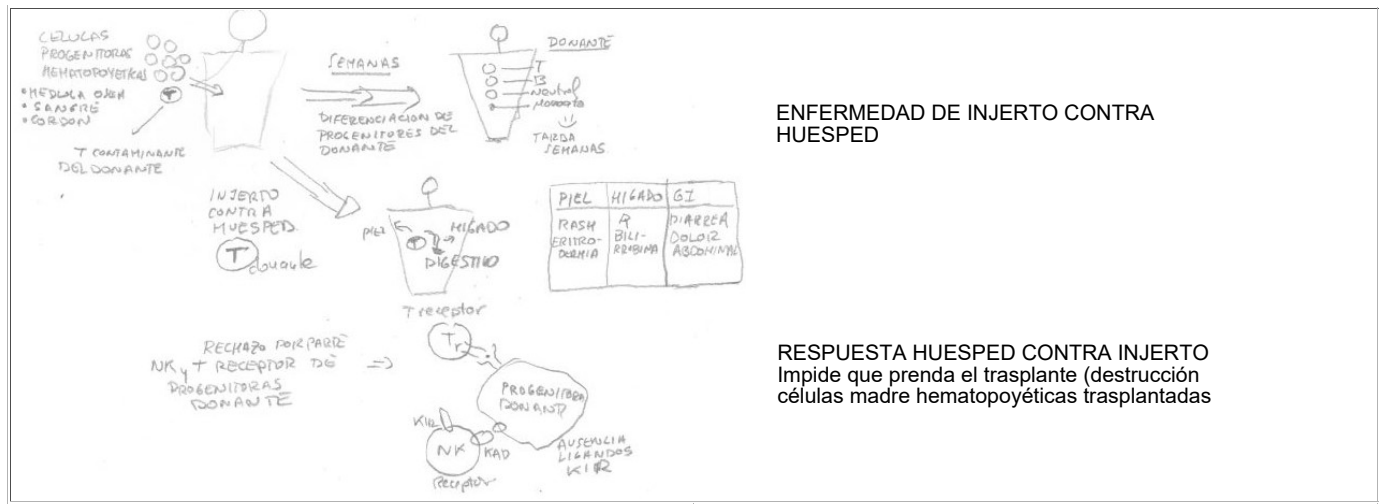
Como se aprecia en la gráfica, aún en presencia de inmunosupresores, a mayor compatibilidad HLA (mayor número de alelos compartidos) mayor supervivencia del trasplante. Es por ello por lo que los donantes y receptores de trasplante se tipan (se determinan los alelos MHC) y se trasplanta al receptor con mayor número de identidades (se pospone rechazo crónico). Sin embargo la introducción de nuevos fármacos hace que estos resultados vayan cambiando.

**EFFECTO DEL PERIODO DE ANOXIA**  
Tal y como hemos desarrollado la activación de linfocitos T vírgenes requiere la realización de una sinapsis efectora con una célula dendrítica MADURA. Parece que la **anoxia** del órgano trasplantado tras su extracción del donante **hace madurar a células dendríticas**. Por ello los trasplantes entre vivos, en donde el donante y el receptor están en quirófanos contiguos, tenga mucho menor pronóstico que los provenientes de cadáveres, en donde la extracción y la inserción no es simultánea y el órgano puede ser trasladado incluso de ciudad.

Estos problemas serán tratados a lo largo de la carrera en diferentes asignaturas.







**ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED**

**RESPUESTA HUESPED CONTRA INJERTO**  
Impide que prenda el trasplante (destrucción células madre hematopoyéticas trasplantadas)

Tal y como ya hemos visto en una clase anterior, hay situaciones (inmunodeficiencias y tumores) que pueden tratarse mediante la **inoculación de células madres hematopoyéticas** que se encuentran en médula ósea, aunque también se pueden movilizar a sangre por lo que ya NO es necesario extraer médula ósea de los donantes. Sin embargo este trasplante tiene el riesgo de presentar un cuadro denominado injerto contra huesped (GVHD)

**Células de cordón umbilical en trasplante de progenitores hematopoyéticas.** Son una nueva fuente de células progenitoras, que aparentemente son menos susceptibles de ser reconocidas y destruidas por células T o NK del receptor y que por carecer de linfocitos T, no generan enfermedad de injerto contra huesped.

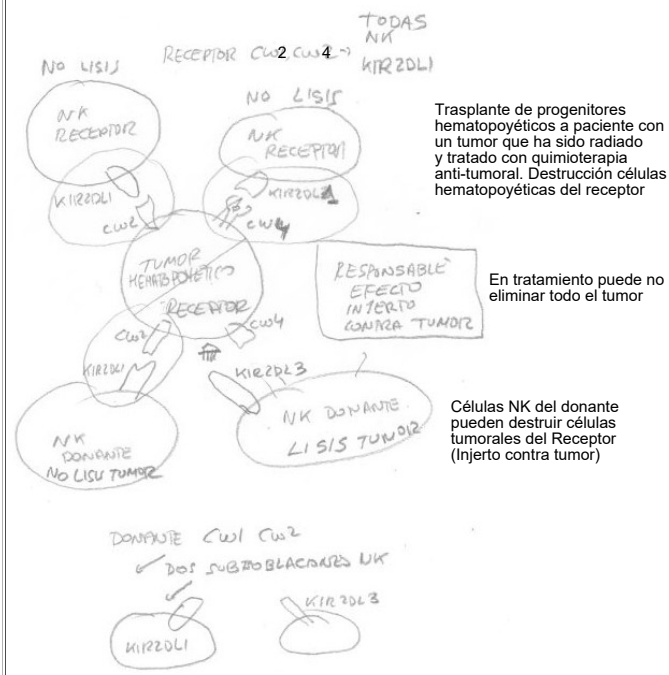
**RECOMENDACIÓN:** Hacerse donantes de células madre hematopoyéticas. Para ello basta con acudir al Centro de Hemodonación, situado al lado del Hospital Reina Sofía. Sólo es necesario extraer una pequeña cantidad de sangre, necesaria para tipar los alelos HLA de clase I y II y así introducir los datos en una base de datos y poder ser llamado/a en caso de que exista un posible receptor compatible, cuya vida depende de si existe o no un donante adecuado dispuesto a cederle células madre hematopoyéticas.

Se caracteriza por un cuadro clínico endonde se afectan sobre todo piel, hígado y tracto gastrointestinal, pudiendo ser tan grave que conduzca a la muerte del paciente

- El que la respuesta sea sobre todo en piel y tracto gastrointestinal puede estar relacionado con el efecto de la **radiación** que se utiliza previo al trasplante en numerosas ocasiones (tumores, como inductor de inmunosupresión) y que permite el paso de flora microbiana a lámina propia, lo que induce la maduración de células dendríticas.
- Esta situación también puede aparecer en transfusiones a personas inmunodeficientes, en donde los linfocitos T presentes en sangre no son eliminados por los linfocitos del receptor y pueden provocar GVHD.

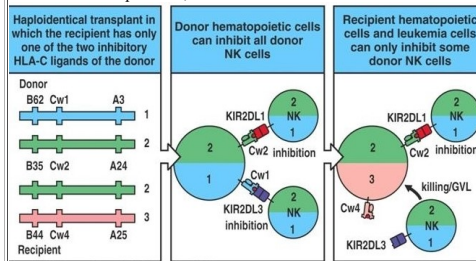
En esta figura se muestra como la célula responsable del desarrollo de GVHD son los **linfocitos T del donante** presentes en médula ósea (T<sub>v</sub> y T<sub>m</sub>) que migran a ganglio linfático y reconocen aloantígenos en las **células dendríticas del receptor**. La última célula de esa figura es una situación hipotética que no se puede dar in vivo ya que no se pueden eliminar las células dendríticas de una animal, pero que realiza la importancia de las células dendríticas como célula que activa la enfermedad de injerto contra huesped

Aquí se demuestra como la célula efectora de la enfermedad injerto contra huesped son los linfocitos T del donante presentes en médula ósea. Una posible solución sería **eliminar de MO los linfocitos T maduros, por ejemplo con anti-CD3 cuando se ha extraído la médula y la tenemos en un tubo de ensayo o en una placa**. Ello provocaría la ausencia de GVHD y la aparición de linfocitos T y B del donante a partir de la diferenciación de la célula madre hematopoyética (celda central). Sin embargo esta estrategia tiene el peligro de que los linfocitos T del receptor (en azul) y las células NK (no mostrado) reconozcan aloantígenos (o la ausencia de HLA propio en caso de NK) en las células madre del donante y la destruya, impidiendo la reconstitución del sistema inmune (rechazo del trasplante y esto no **prende**). Ello NO supone un peligro si el receptor es inmunodeficiente en linfocitos T (inmunodeficiencia combinada severa por ejemplo)



**CONTROVERSIA Y FUTURO.**

Cuanto mayor es la compatibilidad HLA (ausencia de incompatibilidades o mismatch) en loci de clase I y de clase II mejor es la supervivencia, al haber una menor respuesta inmune. Estos datos son en presencia de inmunosupresión. La compatibilidad HLA en el trasplante de médula ósea tiene mucha mayor importancia que en el trasplante de órganos sólidos (riñón, hígado, etc). Por ello los donantes voluntarios (Fundación Carreras) entran en una base de datos internacional. Los fármacos inmunosupresores permiten la realización de trasplante entre familiares que comparten un haplotipo (**haploidenticos**). Un tema controvertido es si las células NK participan o no en el rechazo de trasplantes. Como vimos las células NK deben reconocer alguna molécula a través de receptores activadores o KAR. Es dudoso que estos ligando de KAR se expresen en células epiteliales del trasplante. Sin embargo una posible **excepción es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**, que si parecen poseer estos ligandos de KAR, y por tanto podrían ser destruidas por células NK del huesped si sus KIR no reconocen ningún alelo MHC-I en la célula trasplantada, sobre todo alelos HLA-C.



Las células NK reconocen la ausencia de lo propio. En infecciones virales reconocen la **PÉRDIDA** de moléculas MHC-I inducidos por la infección viral. En el trasplante, las células NK reconocen la **AUSENCIA** de alelos MHC-I reconocidos por sus KIR. En este caso las células NK del donante de MO reconoce células tumorales del receptor, colaborando en una reacción beneficiosa para el receptor que se llama **injerto contra tumor**. Recordar que **NO** todas las células NK expresan los mismos KIR

DIFERENCIAS ENTRE EL RECONOCIMIENTO DE MOLÉCULAS HLA POR LINFOCITOS T Y CÉLULAS NK			
	Reconocimiento HLA-A o HLA-B	Reconocimiento HLA-C	Reconocimiento HLA-E
Linfocitos T vírgenes/efectores/memoria	En forma de complejo pMHC	En forma de complejo pMHC. Menos relevante que Loci A y B	No hay linfocitos T anti-HLA-E
Receptores inhibidores (KIR) de células NK Reconocimiento promiscuo (mismo KIR muchos alelos). Cada célula NK expresa sólo 1 o 2 KIR. Por ejemplo si un paciente tiene	No parece interactuar con péptido. No frecuente HLA-A	No reconoce péptido  • KIR 2DL1:HLA-C grupo 2 (Cw2, Cw4, Cw5,	CD94/NKG2A:HLA-E

genes de KIR2DL3 y e KIR2DL1, las células NK no expresan ambos. Unas células NK expresan KIR2DL3 y otras sólo KIR2DL1.	3DL1: <a href="#">Bw4</a>	Cw6; Asp77,Lys80 ) • KIR 2DL2/3 HLA-C grupo 1 (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8; Ser77, Asn80)
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Table 16.1. HLA-class I allele specificity of the main KIR expressed by human NK cells

KIR genes	Encoded protein	HLA specificity
1. KIR 2DL1	P58.1 receptor	HLA-C group 2 (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6) (Asn77, Lys80) <sup>a</sup>
2. KIR 2DL2/3	P58.2 receptor	HLA-C group 1 (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8) (Ser77, Asn80) <sup>a</sup>
3. KIR 3DL1	P70/NKB1 receptor	all Bw4 alleles (e.g., HLA-B27)
4. KIR 3DL2	P140 receptor	HLA-A3 and A11 alleles

Each KIR group comprises one to six alleles, which differ by 1-9 nucleotide substitutions (Urbberg *et al.*, 1997). KIR 2D refer to receptor molecules with two Ig-like domains whereas KIR 3D refer to those displaying 3 Ig-like domains. Receptors having a long (inhibitory) cytoplasmic tail are designated as L (long), whereas those having an activating short tail are termed S.

<sup>a</sup>Note that the two groups of HLA-C alleles can be distinguished on the basis of alternative aminoacid sequence motifs at position 77 and 80 of the  $\alpha$ 1 helix. Site-directed mutagenesis unequivocally demonstrated that these residues are crucial for KIR-mediated recognition.

N.B. Additional KIR genes are KIR2DL4 that codes for an HLA-G specific receptor, and various genes which code for activating receptors (including P501/KIR2DS1).

Las células NK de un individuo no son todas idénticas entre sí. En el genoma humano existen varias moléculas KIR, y las células NK expresan normalmente UNO de ellos, sin expresar los otros. SIEMPRE las células NK expresan un KIR que reconozca HLA propio. En la figura se refleja este hecho. Hay dos células NK que han elegido transcribir diferentes genes KIR (KIR2DL1 o KIR2DL3). Sin embargo ninguna de las dos poblaciones de células NK pueden matar células propias ya que ambos KIR reconocen moléculas HLA-C distintas, pero expresadas por el paciente (Cw2 o Cw1 respectivamente, con expresión co-dominante, celda central de la figura). En el trasplante de células alogénicas pueden activarse células NK del receptor cuyos KIR no interaccionen con ligandos adecuados en células del donante (**no mostrada en esta gráfica**). También las células NK del donante pueden ayudar a eliminar células tumorales del receptor. En la gráfica la célula NK del donante que expresa KIR2DL3(2/3) no puede interaccionar ni con Cw2 ni con Cw4 del receptor (celda de la derecha), y destruiría las células tumorales residuales del receptor/huesped (injerto contra tumor).

**Participación NK del receptor en rechazo de órganos sólidos.**

Es un tema debatido si las células de órganos sólidos tienen ligandos de receptores activadores. Sin embargo académicamente es interesante conocer como funcionaría.

En el ejemplo expuesto en la figura de la derecha el receptor expresa Cw2 y Cw4. Por ello Todas las células NK expresarán el receptor KIR2DL1 (para sobrevivir necesitan expresar un KIR que reconozca alelos HLA-C propios) (este hecho NO aparece en la figura). Esas células NK NO podrán matar las células del donante ya que el donante posee ligandos de KIR2DL1, Cw2. Por ello aunque el donante exprese el alelo Cw1, ello NO hace a estas células susceptibles a ser matadas por células NK del receptor dado que en las células del donante NO hay pérdida de lo propio (expresa Cw2, uno de los ligandos de KIR2DL1) y las células NK existentes se inhiben por la interacción KIR2DL1:Cw2. El aloantígeno HLA Cw1 del donante será reconocido de manera directa por linfocitos T CD8+ del receptor anti-Cw1, ya que no ha sido vista en timo del receptor

### PARTICIPACIÓN DE LAS NK EN EL RECHAZO

RECEPTORES	LIGANDOS	
	Grupo	Alelos (de cada grupo)
KIR2DL1	HLA-C2	Cw2, Cw4, Cw5, Cw6, Asn77, Lys80
KIR2DL3	HLA-C1	Cw1, Cw3, Cw7, Cw8, Ser77, Asn80

Donante, Cw2, Cw1  
Receptor Cw2, Cw7  
No lisis

Dos problemas diferentes con dos combinaciones de alelos HLA-C entre donante y receptor

Donante Cw2, Cw4  
Receptor Cw2, Cw7  
Lisis por NK que expresa KIR2DL3

Ejemplo extraído de un TAD en donde se aprecia como las células NK del receptor pueden colaborar en el rechazo del trasplante de células madres hematopoyéticas. A diferencia de otras células, las células madre hematopoyéticas expresan ligandos de receptores activadores de células NK y por ello las células NK pueden destruirla. En la figura se plantean dos situaciones de trasplante de progenitores. En la celada de la izquierda las células NK del receptor no pueden matar las células del donante aunque hay diferencias en los alelos HLA-C expresados entre donante y receptor. En la celada de la derecha sí puede haber rechazo por parte de células NK KIR2DL3 positivas del receptor.

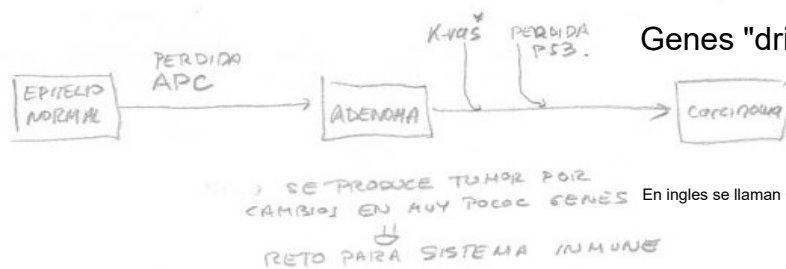
	Reconocimiento directo de aloantígenos NO-HLA ( <b>antígenos menores</b> ) en alelos HLA de clase I compartidos entre donante y receptor		Reconocimiento indirecto de aloantígenos NO-HLA ( <b>antígenos menores</b> ) en alelos HLA de clase II	
	Sinapsis inductora	Sinapsis efectora	Sinapsis inductora	Sinapsis efectora
T CD8+	<b>Células dendríticas del donante</b> <b>Generación T CD8+ anti-aloantígenos-NO-HLA presentes en citoplasma o vía exocítica en alelos MHC-I compartidos</b>	<b>Células epiteliales del donante.</b> También macrófagos o linfocitos B del donante. <b>Destrucción células del donante</b>		
T CD4+	<b>Células dendríticas del donante</b> <b>Generación T CD4+ anti-aloantígenos-NO-HLA presentes en vía exocítica en alelos MHC-II compartidos</b>	<b>Macrófagos del donante.</b> <b>Linf B del donante</b> si estuvieran en el trasplante  <b>Generación Inflamación (por secreción de interleucinas) y tal vez respuesta anticuerpos policlonal</b>	<b>Células dendríticas del receptor</b> que han fagocitado cuerpos apoptóticos / exosomas de células del donante <b>Generación linfocitos T CD4+ efectores del receptor</b> que reconocen péptidos de aloantígenos-NO-HLA del donante/injerto presentado en MHC-II del receptor	<b>Linfocitos B del receptor</b> que ha reconocido HLA-alogénico. <b>Macrófagos del receptor</b> que endociten remanetes celulares (cuerpos apoptóticos) del donante.  <b>Generación de Ac específicos contra HLA alogénico e Inflamación</b>

Reconocimiento de antígenos menores: complejo pMHC en donde el péptido proviene de una proteína humana del donante que tiene alelos y en donde las células del donante (dendríticas y resto) expresan complejos pMHC-I no presentes en timo del receptor pero en donde el péptido no presente en timo del receptor se enclava en alelos compartidos entre donante y receptor (Por ejemplo HLA-B7)

	Complejo pMHC	Especificidad antigénica	Frecuencia de linfocitos T antígeno específicos	Tipo de respuesta
Reconocimiento de un microorganismo por linfocitos T (proteína gp120 de VIH por ejemplo)	Péptidos de la proteína citoplásmica viral gp120 en el alelo propio HLA-B27	Anti-gp120	1:50.000 aproximadamente	<b>Policlonal.</b> Cada clon de linfocitos T reconoce péptidos diferentes de gp120 enclavados en los alelos MHC expresados por paciente)

Reconocimiento <b>Directo</b> de antígenos menores, complejos pMHC-I con péptidos de alelos-no-MHC humanos en MHC del receptor compartidos con donante	Péptidos de proteínas humanas con alelos o no presentes en timo enclavados en HLA-B7	Anti-proteína de la que proviene el péptido	1:50.000 aproximadamente	<b>Monoclonal</b> si son alelos de una proteína humana <b>Policlonal</b> si son proteínas no expresadas en timo, por ejemplo antígenos codificados en cromosoma Y.
Reconocimiento por linfocitos B de antígenos menores enclavados en MHC-I	<b>NO existen</b> , ya que linfocitos B NO reconocen péptidos enclavados en pMHC.	<b>NO existen</b> , ya que linfocitos B NO reconocen péptidos enclavados en pMHC.	<b>NO existen</b> , ya que linfocitos B NO reconocen péptidos enclavados en pMHC.	<b>NO existen</b> , ya que linfocitos B NO reconocen péptidos enclavados en pMHC.

**INMUNOLOGÍA TUMORAL**



En inglés se llaman Genes Drivers, responsables de transformación tumoral

**La transformación tumoral progresiva.** Hasta que aparecen células con capacidad de producir metástasis se necesita la acumulación de mutaciones o alteraciones en regiones reguladoras. Se suelen perder genes supresores y se activan protooncogenes favoreciendo proliferación. Cada modificación de este tipo aumenta la capacidad de proliferación y aumenta su capacidad de invasión (malignidad). En este caso los adenomas son tumores no invasivos (benignos), mientras que los carcinomas son tumores malignos, también denominados neoplasias o cánceres. Lo relevante de esta gráfica es que **MUY pocas mutaciones o pérdida de genes anti-tumorales inducen transformación.** Por ello los tumores **SON** muy parecidos a células normales, **MUY pocas proteínas citoplásmicas están mutadas** y por ello **HAY MUY POCAS PROBABILIDADES** de que un tumor sea reconocido como extraño por el reconocimiento de las denominadas mutaciones de genes "drivers", que son los responsables de la aparición de tumores. Ello justifica que **algunos tumores NO tienen infiltrado inflamatorio y son IGNORADOS por el sistema inmune.**

FRECUENCIA DE MUTACION SOMÁTICA EN GENES "PASAJEROS"	TUMORES (ORIGEN)	TRATAMIENTO TEÓRICAMENTE EFICAZ
ALTA	MELANOMA (UV) CARCINOMA ESCAMOPOLIPÓLICO (tabaco) ADENOCARCINOMA PULMONAR VESIGA CABEZA Y CUELLO	INMUNOTERAPIA INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL
MEDIA	COLORECTAL CERVIX OVARIO, RIÑÓN, MIELOMA PÁNCREAS	INMUNOTERAPIA?
BAJA	MAMA, PROSTATA NEUROBLASTOMA, TIROIDES AML, EML, RABDOMIOSARCOMA	CAR-T

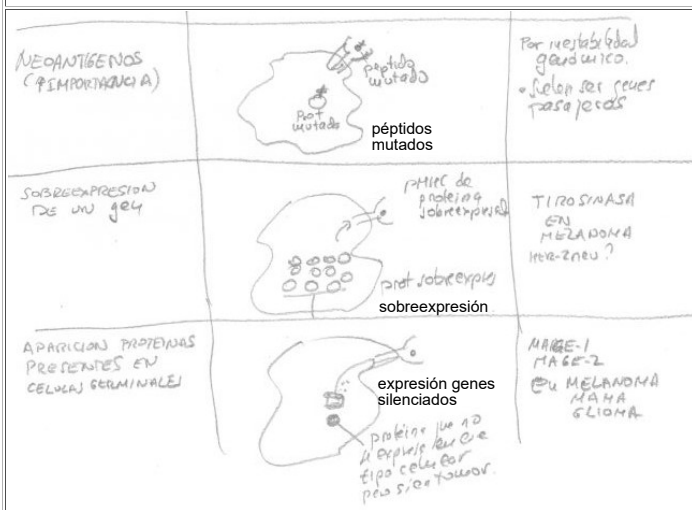
Genes pasajeros: Genes que mutan en células tumorales pero que la mutación no es responsable de la transformación tumoral, sino consecuencia de la inestabilidad genómica de tumores

Diferentes tumores tienen diferente inestabilidad genómica y con ello diferente cantidad de mutaciones en los tumores-

Estas proteínas mutadas pueden presentarse en forma de complejos pMHC-I en la célula tumoral o MHC-II en dendríticas y macrófagos que fagociten cuerpos apoptóticos de las células tumorales

Cuanto mayor número de mutaciones, mayor número de linfocitos T antitumorales que pueden optimizar funciones anti-tumorales con inmunoterapia

Sin embargo, los tumores desarrollan mecanismos para tolerar alteraciones en el DNA y sobrevivir. Ello hace que aparezca lo que se denomina **INESTABILIDAD GENÓMICA**, que facilita la aparición de mutaciones en **GENES NO IMPLICADOS EN LA TRANSFORMACIÓN TUMORAL** (los denominados genes mutados "passanger"pasajeros). Además hay tumores que aparecen por la exposición a carcinógenos, como tabaco o radiaciones ultravioletas. Actualmente los tumores se dividen en grupos en función de la cantidad de mutaciones que presentan. Los tumores que presentan un mayor número de mutaciones son susceptibles de tratarse con inmunoterapia (Tema-18) ya que hay linfocitos T que pueden reconocer estas mutaciones en forma de complejos pMHC-I no vistos en timo.



**Mecanismos por los que células T antitumorales pueden reconocer una célula como tumoral**

Esta figura muestra cómo la respuesta contra tumores recae sobre todo en el reconocimiento por parte de **linfocitos T CD8+** que requieren colaboración de linfocitos T CD4+. Los linfocitos T CD8+ antitumorales reconocen complejos pMHC en donde el péptido es:  
 - **Péptido no presente en timo al provenir de una proteína mutada** (oncogen o gen supresor (genes drivers o responsables de la transformación tumoral) o genes mutados que no intervienen en malignización por inestabilidad genómica del tumor (**genes pasajeros**)). En ambas situaciones se generan **NEOANTÍGENOS** que pueden ser reconocidos por linfocitos T del paciente dado que esas proteínas no están mutadas en timo, sólo en el tumor (*proteínas con asterisco*)  
 - Péptido proveniente de una proteína que sólo está presente durante desarrollo embrionario y por ello no presente en timo adulto, pero que se expresa por células tumorales. (*proteínas roja segunda viñeta*). No parece muy importante

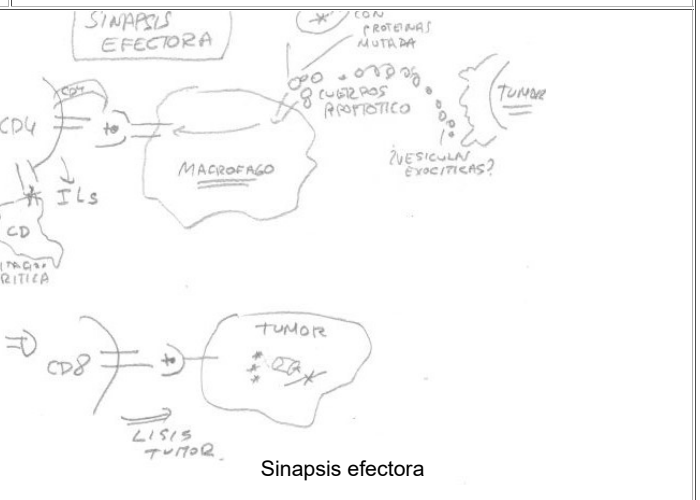
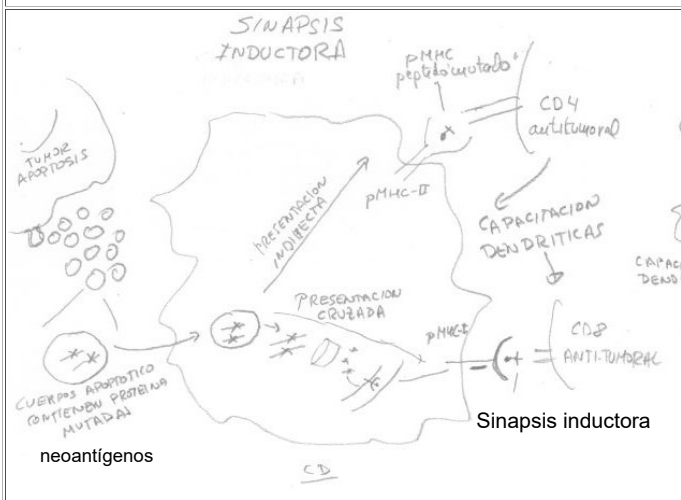
Antígenos tumorales reconocidos en humanos. En ella se aprecia como **sólo el primer grupo de genes están mutados**. En el resto hay una **alteración en el grado de expresión de proteínas propias**; germinales, de diferenciación de melanocitos, de modificaciones posttranscripcionales (glicosilación), etc. **En esta Tabla NO SE REPRESENTAN los neoantígenos formados por mutaciones en genes pasajeros, que ahora se considera que son los más importantes en la respuesta antitumoral ya que puede ser en principio cualquier proteína**

- **Antígenos específicos de tumor (neoantígenos):** Genes mutados (CDK-4, beta-catenina, caspasa-8), idiotipos en tumores linfoides. Son propios de cada tumor y diferentes entre individuos que expresen el mismo tumor. Su
- **Antígenos asociados a tumor:** Suelen estar expresados en diferentes pacientes con un mismo tumor (por ejemplo melanoma) y pueden ser dianas terapéuticas. Si se expresan en

- Péptido de una proteína que está sobre-expresada en el tumor. En timo y tejidos, el número de complejos pMHC en que el péptido proviene de estas proteínas es muy bajo debido a su baja expresión, por lo que los timocitos y linfocitos T "ignoran" ese complejo pMHC. Los linfocitos T autorreactivos sólo reconocen ese complejo pMHC en tumores en donde se sobre-expresa la proteína. (Proteína verde tercera viñeta)

la membrana del tumor, se pueden utilizar anticuerpos para intentar su destrucción por activación del complemento, fagocitosis o ADCC.

- o Expresión genes no expresados en células no tumorales de alguna de los cuáles se ha generado el tumor (MAGE-1 y MAGE-2, HER-2neu, Wilms tumor,).
- o Modificación transcripcional con formación de péptidos propios modificados,
- **Oncogenes virales.** Suelen ser reconocidos por linfocitos T anti-virales.



Los antígenos tumorales pueden asimilarse a antígenos menores de histocompatibilidad. El número de complejos pMHC capaces de ser reconocidos por linfocitos T es muy bajo, dado que como hemos visto el cancer de colón sólo implica 4 genes drivers mutados o alterados. Ello dificulta enormemente la respuesta inmune anti-tumoral. Los tumores con inestabilidad genómica son mucho más fácil de detectar dado que se generan muchas mutaciones en la división de estas células tumorales (neoantígenos acompañantes)

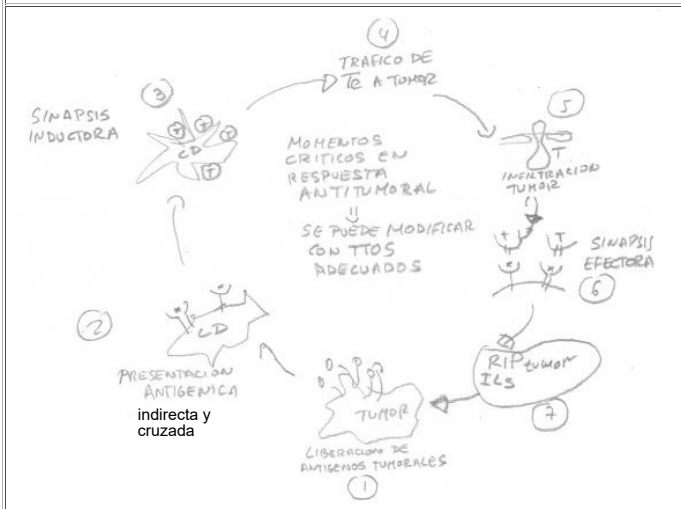
En este caso debe considerarse que la figura de la derecha es una célula tumoral en la que una proteína ha mutado (color azul), generándose péptidos que sólo están en células tumorales y que NO están en timo (neoantígenos). Por ello se puede despertar una respuesta inmune contra estas proteínas específicas de tumor mutadas, pero son pocas células las que lo pueden hacer.

**DIFICULTADES EN GENERACIÓN CD8+ ANTI-TUMORALES**

Como las células dendríticas no son tumorales, los linfocitos T CD8+ anti-tumorales deben reconocer los **antígenos tumorales sobre células dendríticas maduras que hayan realizado la presentación cruzada** del antígeno tumoral. Ello es **DIFÍCIL**, dado que los antígenos tumorales NO tienen PAMPs (son proteínas propias) y por ello las células dendríticas residentes en tejidos donde haya un tumor no maduran y no son capaces de activar T CD8+ vírgenes anti-neoantígenos. La presentación cruzada puede ocurrir si las células tumorales murieran por apoptosis, lo que ocurre a veces tal y como se muestra en la figura inferior y se liberan DAMPs que inducen la maduración de dendríticas (muerte tumoral inflamatoria). Ello abre posibilidades terapéuticas.

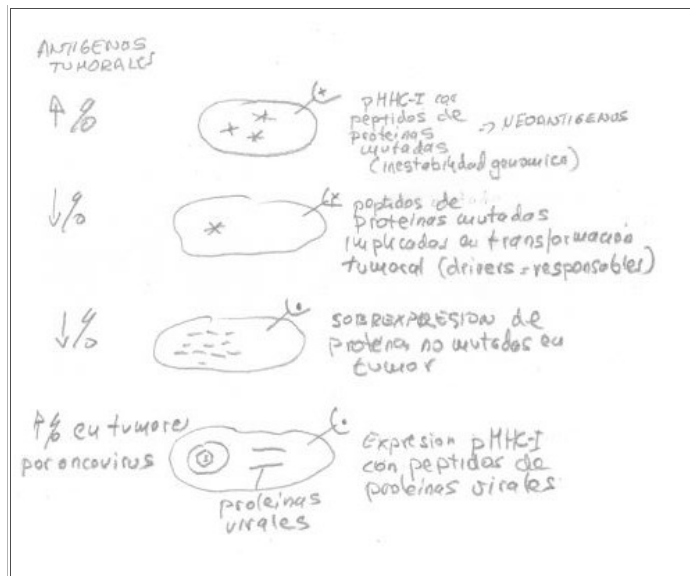
- Hay tumores que expresan muchos neoantígenos porque están sometidos a agentes mutagénicos de manera prolongada. Dos ejemplos son tumores de pulmón (tabaco) o melanoma (radiación ultravioleta)

Aquí se representa el proceso de una manera más detallada dado que se muestra la forma de adquisición del antígeno tumoral de una célula tumoral que está muriendo. También refleja la relevancia que puede tener la activación de **linfocitos T CD4+** que reconocen antígenos tumorales por presentación indirecta y que **capacitan a la célula dendrítica del paciente**. Estos linfocitos T CD4+ además de facilitar la diferenciación de linfocitos T CD8+ anti-tumorales podrán secretar interleucinas que recluten células del sistema inmune innato y específico (CD8+ efectoras)



Esta figura representa las etapas de la respuesta antitumoral

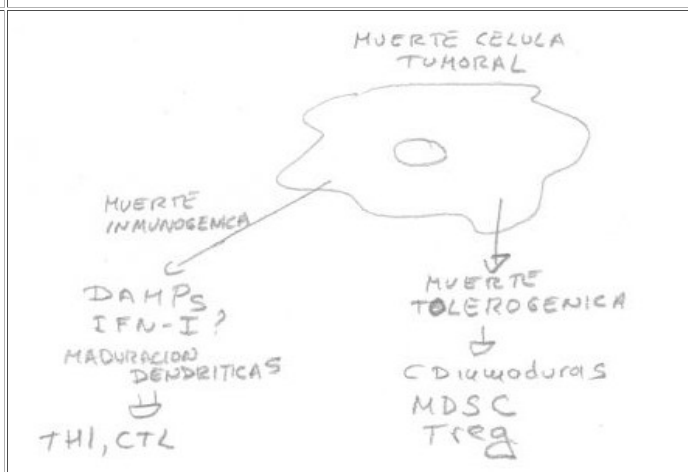
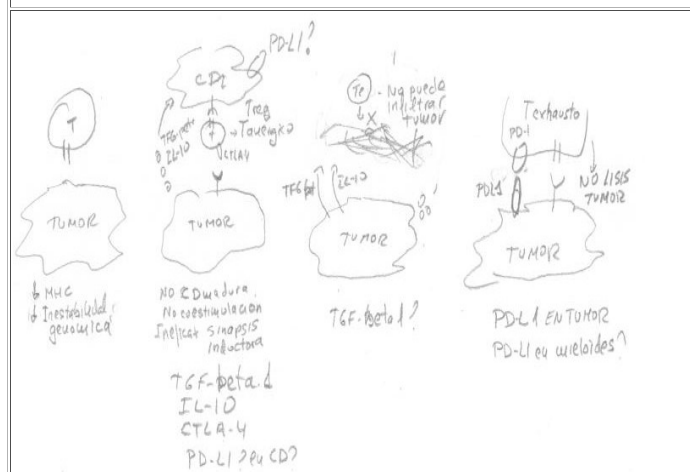
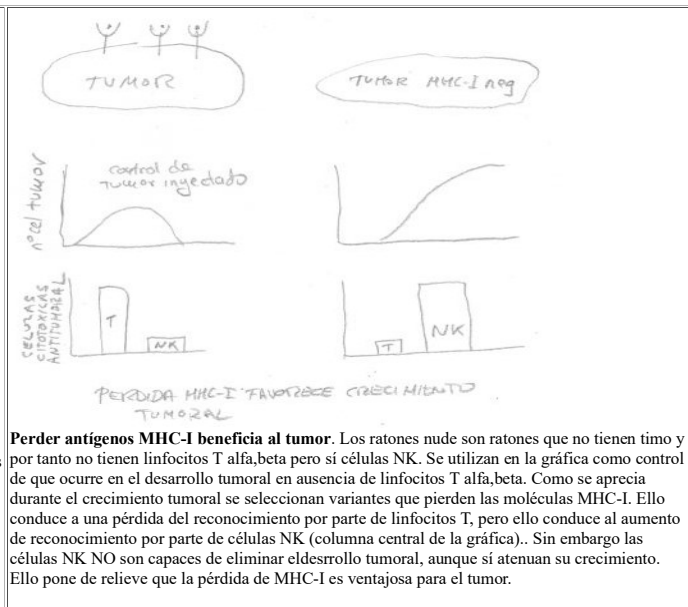
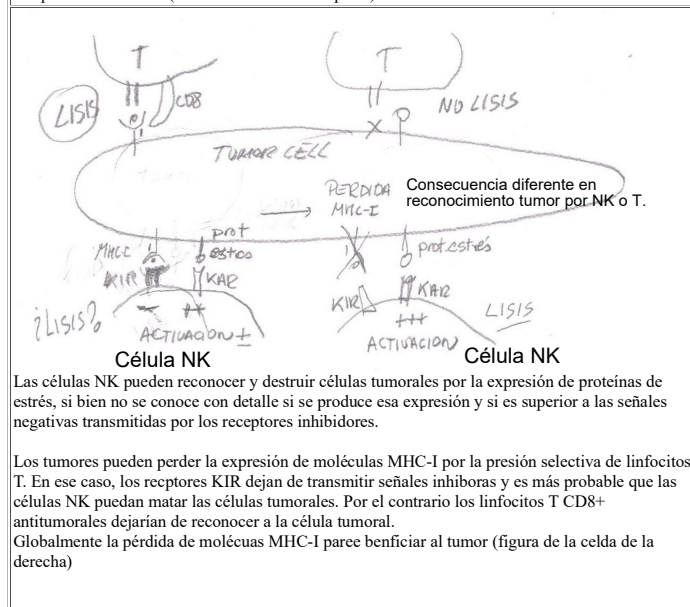
1. Las células tumorales mueren por apoptosis (Reconocimiento por células NK, falta de oxígeno, etc) y se forman cuerpos apoptóticos que contienen neoantígenos, y liberan DAMPs
2. Las células dendríticas que maduran por las DAMPs liberados internalizan los cuerpos apoptóticos, hacen PRESENTACIÓN CRUZADA y presentación indirecta y expresa complejos pMHC-I y pMHC-II no presentes en timo, migrando a órganos linfocitos secundarios
3. Se produce la sinapsis inductora con linfocitos T CD8+ y T CD4+ antitumorales. Como las células tumorales no expresan MHC-II, la función de los linfocitos T CD4+ antitumorales parece que se centra en la capacitación de dendríticas y generación de linfocitos T CD8+ anti-tumorales. Se especula si esta capacitación puede inducir resistencia a convertirse en T CD8+ exhaustos
4. Los linfocitos T CD8+ anti-tumorales abandonan los órganos linfoides
5. Los linfocitos T CD8+ antivirales infiltran el tumor. Desgraciadamente ello no siempre ocurre, existiendo los denominados tumores fríos que no contienen linfocitos T anti-tumorales
6. Sinapsis efectora entre los T CD8+ anti-tumorales y las células tumorales
7. Destrucción de la célula tumoral y nueva generación de cuerpos apoptóticos que pueden ser internalizados por dendríticas.



Aquí queda reflejado puntos esenciales del reconocimiento de tumores por linfocitos T CD8+ efectores:

- Son reconocidos por linfocitos T CD8+ dado que la mayoría de los antígenos tumorales son citoplásmicos
- Tal y como se expresó previamente los péptidos enclavados en MHC-I provienen de
  - Proteínas no implicadas en la transformación tumoral pero que ocurren por tener los tumores inestabilidad genómica (permissividad a mutaciones, neoantígenos acompañantes, que pueden ser muy numerosos en ciertos tumores)
  - Proteínas implicadas en la transformación tumoral. Son proto-oncogenes o genes supresores mutados (genes drivers, bajo número).
  - Proteínas no mutadas expresadas en mayor cantidad en células tumorales lo que permite que se expresen en forma de complejos pMHC-I
  - Los tumores inducidos por virus son especialmente inmunogénicos dado que las células tumorales expresan proteínas virales no-propias.

En el momento actual se considera que el reconocimiento más importante es el de neoantígenos provenientes de mutaciones en genes pasajeros (no relacionados con la transformación tumoral)- Como se aprecia los tumores con una mayor cantidad de neoantígenos tienen una supervivencia mayor, sobre todo cuando se instaura inmunoterapia con los anticuerpos que bloquean las señales de receptores inhibidores (tratamiento anti-check-point)



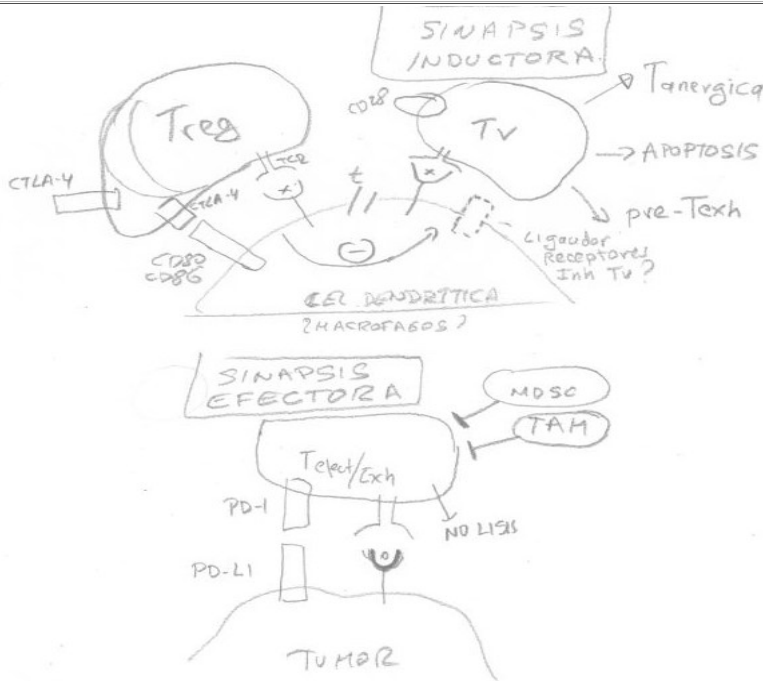
- No formación de complejos pMHC en la membrana citoplásmica de células tumorales no presentes en timo. Pocos antígenos tumorales son capaces de ser reconocidos. Mutan muy pocos genes driver (probablemente menos de 10).
- No maduración células dendríticas ni expresión de moléculas co-estimuladoras. El aumento de expresión de proteínas propias en una célula epitelial no induce la activación linfocitos T vírgenes. Se necesita presentación cruzada por células dendríticas maduras y presentación indirecta para la capacitación de estas células dendríticas.
- Los tumores no inducen maduración células dendríticas al no haber PAMP
- Las células tumorales son capaces de secretar interleucinas inhibitorias de la activación T (TGF-beta). MUY IMPORTANTE. También facilitan la generación de células del sistema inmune innato que secretan interleucinas anti-inflamatorias (macrófagos asociados a tumor, células MDSC ( Myeloid-derived suppressor cells)), que tienen un efecto anti-

tumoral.

- Pueden desarrollar mecanismos que protejan del reconocimiento por parte de linfocitos T. Un fenómeno relevante es la pérdida de moléculas MHC-I.
- Si expresan alguna molécula de superficie contra la que se pueden generar anticuerpos monoclonales en ratón y utilizarlo como tratamiento (ver más adelante), los tumores son capaces de modular la expresión de esa molécula y perder su expresión (sobre todo relevante en tratamientos con anticuerpos monoclonales)



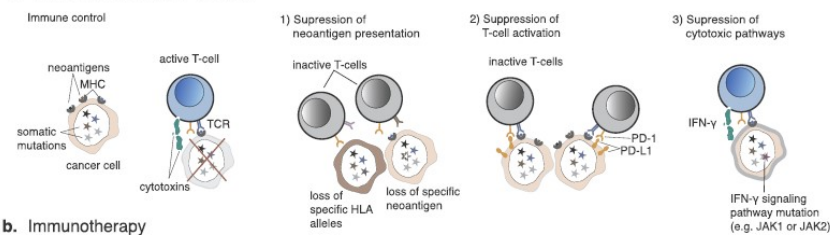
En el microambiente tumoral hay una serie de células que parecen inhibir la función de linfocitos T efectores. Entre ellos destacan las células MDSC (myeloid derived suppressor cells [https://en.wikipedia.org/wiki/Myeloid-derived\\_suppressor\\_cell](https://en.wikipedia.org/wiki/Myeloid-derived_suppressor_cell)) que provienen de neutrófilos o monocitos y que parecen inibir la función de linfocitos T efectores. También se han descrito unos macrófagos, denominados Macrófagos asociados a tumor (TAM [https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor-associated\\_macrophage](https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor-associated_macrophage)) que también parecen ser capaces de favorecer el crecimiento tumoral



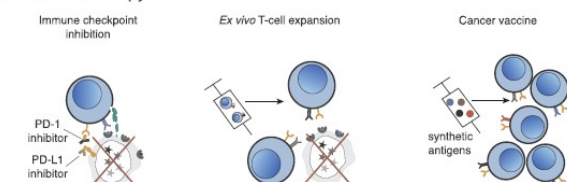
También se especula sobre el papel de los linfocitos Treg en el crecimiento tumoral, tal vez alterando la capacidad de células dendríticas que han internalizado los cuerpos apoptóticos de células tumorales de activar linfocitos T CD8+ antitumorales

Por tanto el microambiente pro-tumoral tal vez no esté sólo en el tumor, sino también en los órganos linfoides secundarios. En esta imagen también se pone de manifiesto la importancia que tiene en este entorno anti-tumoral los receptores co-inhibidores CTLA-4 u PD-1, capaces de transmitir señales que inhiben la función de linfocitos T efectores o la activación de T recién activados. Estas moléculas son el centro de los tratamientos anti-tumorales de base inmunológica

**a. Immune control and evasion**



**b. Immunotherapy**



En esta figura se resumen los mecanismos de evasión de las células tumorales, por ejemplo perdiendo la expresión de moléculas MHC-I, eliminando neoantígenos reconocidos por linfocitos T, expresando la molécula PD-1 que inhibe la función de los linfocitos T efectores o interfiriendo con señales importantes en la destrucción de las células tumorales como es IFN-gamma.

También se muestran estrategias terapéuticas que intentan revertir este escape tumoral, destacando la inhibición de la señalización de receptores inhibidores (checkpoint inhibitors como anti-PD-1 o

	Respuesta anti viral (hay cuerpos apoptóticos)	Respuesta antitumoral	Respuesta frente a injerto
<b>PRESENTACIÓN CRUZADA</b> (generación de linfocitos T CD8+ citotóxicos que reconocen péptidos de proteínas presentes en cuerpos apoptóticos)	<p><b>Enorme importancia en generación de linfocitos T citotóxicos antivirales.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se presentan en MHC-I de células dendríticas proteínas virales presentes en cuerpos apoptóticos (citoplasma o retículo endoplásmico).</li> <li>Los linfocitos T citotóxicos podrán matar células infectadas por el virus ya que las proteínas virales sintetizadas en ribosomas citosólicos o de retículo endoplásmico se presentan en forma de complejos pMHC-I en la membrana de células infectadas</li> <li>Las células dendríticas pueden madurar fácilmente dado que captan los cuerpos apoptóticos en un ambiente inflamatorio en donde presumiblemente habrá virus que expresan PAMPs que pueden activar células dendríticas. Hay investigadores que mantienen que la presencia de PAMPs en cuerpos apoptóticos facilita la maduración de dendríticas (por ejemplo RNA o DNA viral)</li> <li>Hay muchos péptidos virales que se pueden expresar en moléculas MHC-I de la célula dendrítica que hace la presentación cruzada y de las células infectadas</li> </ul>	<p><b>Enorme importancia en generación de linfocitos T citotóxicos antivirales.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se presentan en MHC-I de células dendríticas proteínas tumorales (propias mutadas) presentes en cuerpos apoptóticos (citoplasma)</li> <li>Los linfocitos T citotóxicos podrán matar células tumorales ya que ya que las proteínas propias mutadas sintetizadas en ribosomas citosólicos se presentan en forma de complejos pMHC-I en la membrana de células infectadas</li> <li>Las células dendríticas <b>NO</b> pueden madurar fácilmente dado que captan los cuerpos apoptóticos en un ambiente <b>NO</b> inflamatorio en donde presumiblemente <b>NO</b> hay PAMPs que pueden activar células dendríticas.</li> <li>Hay muy pocos péptidos mutados que puedan presentarse en moléculas MHC-I de la célula dendrítica que hace la presentación cruzada o en células tumorales</li> <li>Se requiere capacitación de células dendríticas, que deben realizar la presentación indirecta de antígenos tumorales a linfocitos T CD4+.</li> </ul>	<p><b>No tiene importancia en la generación de linfocitos T citotóxicos frente a moléculas alógenicas MHC-I.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En teoría se pueden presentar en MHC-I de células dendríticas del huesped proteínas alógenicas presentes en cuerpos apoptóticos (citoplasma)</li> <li>Los linfocitos T citotóxicos generados por presentación cruzada <b>NO</b> podrán matar células alógenicas ya que estas células alógenicas <b>NO</b> expresan moléculas MHC-I del receptor (huesped).</li> <li>Los linfocitos T citotóxicos generados por presentación cruzada <b>NO</b> podrán matar células propias ya que estas células <b>NO</b> expresan moléculas MHC-I alógenicas en su citoplasma.</li> </ul>
<b>PRESENTACIÓN INDIRECTA</b> (generación de linfocitos T CD4+ que reconocen moléculas de membrana de cuerpos apoptóticos y cooperan con linfocitos B que reconocen MHC en superficie cuerpos apoptóticos)	<p><b>No tiene gran importancia dado que las células dendríticas pueden endocitar el virus libre, sin necesidad de adquirir proteínas virales por cuerpos apoptóticos</b></p>	<p><b>No tiene importancia en producción anticuerpos antitumorales (no hay) aunque tal vez sí en la capacitación de células dendríticas que hacen presentación cruzada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las moléculas MHC-I y MHC-II presentes en cuerpos apoptóticos <b>son propias</b>, y los péptidos provenientes de moléculas MHC propias ya se presentaron en timo en forma de complejos pMHC-II y por tanto no tiene importancia.</li> <li>La generación de anticuerpos anti-MHC-I o anti-MHC-II propios <b>NO</b> es posible.</li> </ul>	<p><b>Tiene una enorme importancia en la generación de anticuerpos anti-HLA alógenicos.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las moléculas MHC-I y MHC-II presentes en la SUPERFICIE de cuerpos apoptóticos <b>son NO PROPIAS</b> y los péptidos provenientes de moléculas MHC <b>NO PROPIAS NUNCA</b> se presentaron en timo en forma de complejos pMHC-II y por tanto pueden generarse linfocitos T CD4+ que reconocen péptidos de proteínas MHC-I o MHC-II alógenicas en moléculas MHC-II propias..</li> </ul>
<b>PRESENTACIÓN INDIRECTA</b> (generación de linfocitos T CD4+ que reconocen moléculas en el interior de cuerpos apoptóticos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden jugar un papel en capacitación de células dendríticas al reconocer complejos pMHC-II en donde el péptido provenga de proteínas virales presentes en cuerpos apoptóticos (presentación indirecta).</li> <li>Puede favorecer la polarización a respuestas Th1. No está comprobado experimentalmente pero académicamente explica generación preferente de respuestas Th1 en bacterias intracelulares y virus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden jugar un papel en capacitación de células dendríticas al reconocer complejos pMHC-II en donde el péptido provenga de proteínas tumorales presentes en cuerpos apoptóticos</li> <li>Gran importancia en cooperación con linfocitos T CD8+ antivirales.</li> </ul>	<p>Pueden participar en cooperación T:B en la producción de anticuerpos anti-HLA si estas moléculas no-HLA son algo polimórficas, tiene alelos diferentes entre donante y receptor. Probablemente no tengan excesiva importancia</p>

- Aunque en ambos casos se forman linfocitos T CD4+ que reconocen péptidos de cuerpos apoptóticos en MHC-II. Esta presentación indirecta tienen importancia en tumores puede jugar un papel en la capacitación de células dendríticas que fagocitan cuerpos apoptóticos y por tanto en la generación de linfocitos T CD8+ efectores anti-tumorales específicos frente a proteínas localizadas en el **interior** de los cuerpos apoptóticos. En trasplante, los linfocitos T CD4+ efectores pueden colaborar con linfocitos B que reconocen proteínas localizadas en la **superficie** de cuerpos apoptóticos, facilitando su conversión en células plasmáticas..
- Por el contrario en el caso de células tumorales, los linfocitos T CD4+ generados no pueden colaborar con linfocitos B (la proteína mutada **NO** está en la superficie del cuerpo apoptótico) y tampoco podrá reconocer células tumorales dado que **NO** expresan MHC-II. Su única función sería secretar interleucinas cuando haga sinapsis efectora con macrófagos que hayan fagocitado cuerpos apoptóticos y capacitar células dendríticas para poder activar linfocitos T CD8+ que se han activado sobre células dendríticas que hacen presentación cruzada.
- La presentación cruzada para generar complejos pMHC-I a partir de cuerpos apoptóticos y tiene una enorme importancia en respuesta anti-tumoral, pero **NO** en trasplante. Ello se debe a que en células tumorales las proteínas mutadas están en citoplasma, y por ello son dianas de linfocitos T que hicieron sinapsis inductora en células que hicieron presentación cruzada.

**Fármacos antitumorales**

	Pacientes	Coste medio por paciente (€)	Gasto (€)
Trastuzumab <sup>3</sup>	351	anti-Her2 11.658,75	4.092.220,26
Trastuzumab emtansina <sup>4</sup>	30	anti-Her2 33.402,23	1.002.066,88
Pertuzumab <sup>3</sup>	134	anti-Her2 18.316,57	2.454.420,65
Bevacizumab <sup>5</sup>	331	anti-VEGF 10.362,96	3.430.138,90
Cetuximab <sup>6</sup>	164	anti-EGFR 8.026,86	1.316.405,83
Panitumumab <sup>6</sup>	65	anti-EGFR 11.286,19	733.602,21
Rituximab <sup>7</sup>	526	anti-CD20 7.120,02	4.050.207,98
Total	1.601		17.079.062,71

<sup>3</sup>anti-HER2; <sup>4</sup>inhibidor microtubular; <sup>5</sup>anti-VEGF; <sup>6</sup>anti-EGFR; <sup>7</sup>anti-CD20

**Ninguno son Ac dirigidos contra receptores coinhibidores (check-points)**

Se observa como los anticuerpos utilizados como tratamiento antitumoral reconocen moléculas presentes en la membrana de células tumorales y de células NO tumorales. Los antígenos tumorales (específicos de tumor o asociados a tumor) son proteínas citoplásmicas que no pueden ser reconocidas por anticuerpos in vivo.

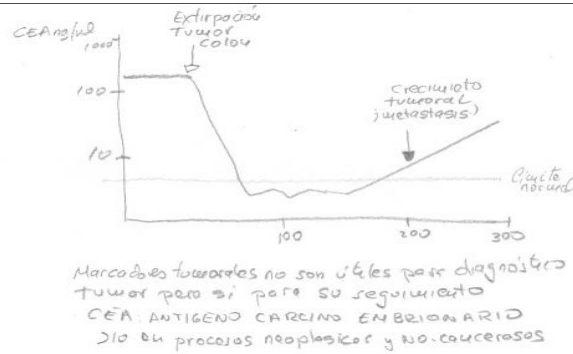
Uno de los anticuerpos más utilizado en clínica es el anti-Her2-neu, utilizado en el tratamiento de cánceres de mama que expresan este receptor de membrana. El nombre comercial es Trastuzumab y se ha comercializado recientemente una variante en donde el anticuerpo anti-Her2 se une a un inhibidor microtubular (Trastuzumab emtansina, [https://en.wikipedia.org/wiki/Trastuzumab\\_emtansine](https://en.wikipedia.org/wiki/Trastuzumab_emtansine))

**UTILIZACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA CÉLULAS TUMORALES.**

- NO** es útil utilizar anticuerpos contra marcadores tumorales, ya que son proteínas que no están presentes en la membrana de células tumorales y no cumplen ninguna función tóxica, aunque puede haber excepciones (Her2)
- Las células tumorales provienen de una célula que sufre transformación tumoral y comienza a proliferar de manera desregulada. Por ello todas las células tumorales comparten la expresión de moléculas en su membrana que pueden ser utilizadas como dianas terapéuticas. Un ejemplo es la proteína de membrana HER2/neu expresadas en algunos tumores de mama. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-HER2/neu es de gran utilidad en el tratamiento de estos tumores. Aunque esta proteína se encuentra también en células **NO TUMORALES** de otros órganos y tejidos y cumple una función y por ello el tratamiento con anti-HER2/neu puede tener efectos secundarios, compensa el beneficio de la eliminación del tumor
- En ciertas leucemias (tumores de células presentes en sangre) o linfomas (tumores de linfocitos presentes en ganglios linfáticos), se emplean anticuerpos que reconocen proteínas de membrana presentes en células tumorales y células normales. El anticuerpo terapéutico destruye ambas células, pero el efecto beneficioso de la eliminación del tumor compensa el efecto adverso de la eliminación de células normales.
  - La eliminación de células B no es tan importante como puede parecer dado que los anticuerpos anti-CD20 **NO** reconocen células plasmáticas de vida media larga, y por ello los pacientes tratados con anti-CD20 mantienen concentraciones bajas de anticuerpos.
  - Hay otras modificaciones no mostradas, como la unión a inhibidores de microtúbulos (Trastuzumab Emtansine)

Los **marcadores tumorales** pueden ser utilizados para el diagnóstico o tratamiento. Tienen una cierta similitud con autoanticuerpos, en el sentido de que su expresión permite la identificación del tumor mediante su cuantificación por ELISA o citometría. Estos marcadores se pueden detectar en sangre del paciente o en biopsias (Her2neu). [Enlace de wikipedia](#). Útiles en el cribado o detección precoz (por ahora dudoso) y **monitorización** de progresión del tumor de forma no invasiva.

- Los marcadores tumorales son sustancias que se encuentran en el cuerpo que pueden detectarse en una persona con cáncer. **Un marcador tumoral clásico se conforma de una proteína que puede estar presente en niveles elevados en la sangre ante la existencia de cierto tipo de cáncer**, pero no todos los marcadores tumorales se manifiestan así. Algunos se encuentran en la orina u otros fluidos corporales, mientras que otros pueden estar presentes en los tumores y otros tejidos.
- Pueden ser productos de las mismas células cancerosas, o ser producidos por el cuerpo en respuesta al cáncer, entre otras afecciones. La mayoría de los marcadores tumorales son proteínas, pero algunos más recientes consisten de genes u otras sustancias.
- Los marcadores tumorales fueron inicialmente desarrollados para someter a prueba de cáncer a las personas sin síntomas, pero muy pocos marcadores han logrado dar resultados útiles en esta forma. Generalmente, **los marcadores tumorales no se usan para diagnosticar el cáncer; en la mayoría de los casos, el cáncer puede diagnosticarse solamente mediante una biopsia (extracción de células del tumor para analizarse bajo el microscopio)**. Aun, los marcadores tumorales pueden ser útiles para determinar la probabilidad de tener un cáncer. Si el cáncer ya se encuentra propagado al momento de su detección, los marcadores tumorales pueden servir para determinar en dónde se originó.
- Los marcadores tumorales por sí **solo pocas veces son suficiente evidencia de que hay cáncer. La mayoría de los marcadores tumorales pueden ser producidos por las células normales, al igual que las cancerosas**. En ocasiones, las enfermedades no cancerosas también pueden causar que los niveles de ciertos marcadores tumorales se incrementen más de lo normal. Y puede ser que **no todas las personas con cáncer presenten niveles elevados de algún marcador tumoral en particular**.
- Ciertos marcadores encontrados en células cancerosas pueden ser usados para ayudar a predecir si un tratamiento en particular es propenso a funcionar o no. Por ejemplo, en el cáncer de mama y de estómago, si las células contiene grandes cantidades de una proteína llamada HER2, los medicamentos como trastuzumab (Herceptin®) pueden ser útiles en el tratamiento. Si las células cancerosas presentan una cantidad normal de HER2, los medicamentos no serán de ayuda, por lo que primero se comprueba el nivel de HER2 en el tejido del tumor antes de comenzar el tratamiento.
- Uno de los usos más importantes de los marcadores tumorales es el seguimiento de pacientes que están siendo tratados contra el cáncer, especialmente en la etapa avanzada de la enfermedad. Si se dispone de un marcador tumoral para cierto tipo de cáncer, el nivel del marcador puede que sea capaz de usarse para ver si el tratamiento está funcionando en lugar de realizar otras pruebas, como las radiografías, tomografías computarizadas, gammagrafías óseas u otras pruebas.



Los marcadores alfa fetoproteína (AFP) y antígeno carcinoembrionario (ACE) son proteínas presentes en sangre expresadas durante el desarrollo embrionario pero no en adultos, aunque sí en pacientes con ciertos tumores o con otras patologías. Por ejemplo AFP se expresa en el 69% de los hepatocarcinomas.

La concentración de CEA es superior a 10 mg/ml en el 10-30% de ciertos tumores, aunque también en el 5% de procesos patológicos no tumorales.