

INMUNOLOGÍA EL IBIOMED DE LEÓN TRABAJA PARA REDUCIR LA INMUNOSUPRESIÓN

# Las células dendríticas con aloantígenos, clave en rechazo

→ Consequir reducir la administración de inmunosupresores mediante células dendríticas inmaduras es uno de los objetivos de los trabajos

que está llevando a cabo el equipo de José Ignacio Rodríguez, del Instituto de Biomedicina (Ibiomed), de León.

Julia Gutiérrez Valladolid

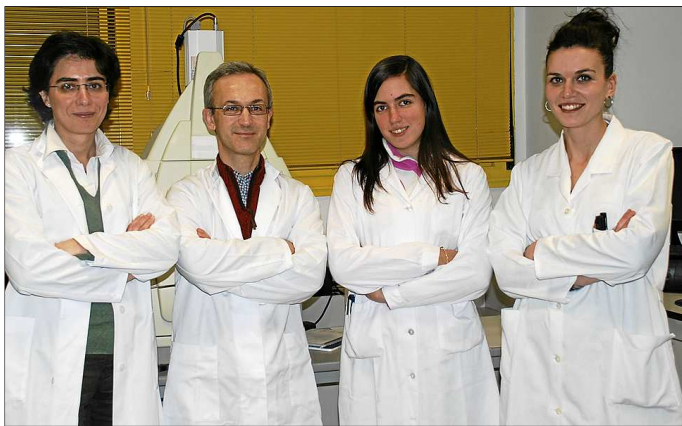
Un equipo de investigadores en Inmunología del Trasplante del Instituto de Biomedicina (Ibiomed) de León está desarrollando estrategias para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados y facilitar la inducción de tolerancia a partir de la utilización de células dendríticas inmaduras. La revista *Transplant International* publicará el estudio, que trata de demostrar la hipótesis según la cual las células dendríticas en su estado inmaduro presentan el antígeno a las células T de forma tolerogénica, que, aun siendo capaces de activar e inducir proliferación de las células T, son incapaces de convertir las células T efectoras con actividad citotóxica o proinflamatoria.

El estudio, centrado en un biomodelo murino de trasplante de piel, persigue determinar si la administración de un aloantígeno procedente de células apoptóticas de un donante histocompatible es capaz de atenuar la respuesta inmune mediada por los linfocitos T CD8. El principal objetivo es determinar si la administración de células dendríticas inmaduras generadas *in vivo* a partir de precursores hematopoyéticos mediante el factor de crecimiento Flt3L y cargadas con aloantígeno son capaces de prevenir la respuesta inmune de rechazo mediada por los linfocitos T CD8.

## Trabajos

Para ello "se han utilizado ratones como modelo a los que se trasplanta la piel de la cola de un donante al lomo del receptor", tal y como explican el investigador principal del proyecto, José Ignacio Rodríguez Barbosa, y María Luisa del Río González, primer firmante del trabajo.

En todos los casos, la inducción de tolerancia o capacidad de interferir con la respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8 se ha evaluado mediante un injerto de piel de ratones *bmi1* a ratones *C57BL/6*, que previamente se trataron con células dendríticas cargadas con CMH.



María Luisa del Río, José Ignacio Rodríguez, Sandra Garrido y Elena González.



Modelo empleado.

Los resultados de esta iniciativa podrían ayudar a implantar nuevos protocolos de intervención en los que "los enfermos recibirían una medicación inmunosupresora más suave, en coordinación con el tratamiento de células dendríticas inmaduras", avanza Rodríguez Barbosa, y asegura que la reducción de la dependencia farmacológica se puede traducir en una mejora de la calidad de vida del paciente.

Además, este tipo de intervenciones pretrasplante podría contribuir a prolongar la supervivencia y el mejor funcionamiento de los órganos trasplantados a largo plazo.

Por tanto, los responsables del proyecto proponen la implantación de un área de investigación básica en inmunología, utilizando modelos animales de trasplante y orientada a profun-

## OTRA FASE

La fase eferente se encuentra mediada por la migración de las células T alorreactivas efectoras del receptor que infiltran y destruyen el órgano diana. Las señales coestimuladoras mejor estudiadas son las mediadas por CD28, CD40 y sus respectivos ligandos, cuyo bloqueo en modelos murinos de alotrasplante de piel, órgano vascularizado y médula ósea previenen eficazmente la respuesta inmune e inducen tolerancia periférica. En estos modelos, la administración de anti-CD40L y la proteína de fusión CTLA4-Ig (bloquea la interacción de CD28 con CD80 y CD86) es capaz de tolerar a los linfocitos T CD4.

No obstante, se requiere un cierto grado de depleción de los linfocitos T CD8 para prevenir totalmente el rechazo a largo plazo, por lo que los investigadores del proyecto insisten en la necesidad de aplicar nuevas propuestas que ayuden a controlar la respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8.

dizar en un mejor conocimiento de la respuesta inmune alógena mediada por las células T CD8. De ser así, se fortalecería la investigación en el ámbito biomédico de los trasplantes, a la vez que se facilitaría la integración de Castilla y León en la Red Nacional de Investigación en Trasplantes.

## Menos inmunosupresión

La reducción o eliminación de la medicación inmunosupresora no sólo contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente, sino que conlleva un importante recorte de gastos de tratamiento, ya que el trasplante está generalizado como una enfermedad crónica que supone una gran carga social y económica.

Desde el Ibiomed señalan que el rechazo de un aloinjerto es un fenómeno inmunológico mediado por linfocitos T y anticuerpos con dos componentes: aferente y eferente.

La fase aferente de la respuesta corre a cargo de células dendríticas del donante que maduran por la inflamación (isquemia/reperusión) derivada de la propia cirugía para extraer el órgano. Las dendríticas migran vía linfática y a través de la sangre llegan a los ganglios linfáticos y al bazo del receptor, donde presentan los aloantígenos (CMH) y péptidos derivados del CMH del donante de forma directa a las células T alorreactivas, lo que permite una reactivación inicial de la respuesta inmune del receptor del injerto. Tomarán el relevo las células dendríticas del receptor, que captarán, procesarán y presentarán péptidos derivados del CMH del donante liberados del injerto en el CMH del receptor.

Los pacientes que vuelven a la diálisis tras fallo por trasplante renal presentan un único reto en comparación con otros enfermos en diálisis: están expuestos a fármacos inmunosupresores muy potentes y han estado en diálisis durante un periodo de tiempo más largo que otros pacientes dializados. Esto les pone en riesgo de varias complicaciones y muerte. Según un estudio que se publica en *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, a pesar de las complicaciones, estos pacientes

NEFROLOGÍA ESTUDIO EN 2.000 PERSONAS

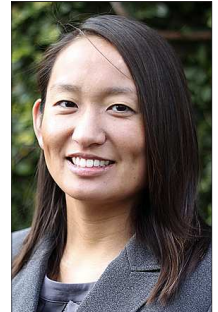
# Los infartados con función renal reducida tienen peor adherencia terapéutica

IDM

Entre los adultos que han sufrido recientemente un infarto, aquellos con niveles más bajos de función renal toman menos la medicación que se les ha prescrito. Esta es la conclusión de un estudio que se publica en el último número de *Clinical Journal of American Society of Nephrology* y que ha sido coordinado por Tara I. Chang y Wolfgang C. Winclemayer, de la Universidad de Stanford, en Estados Unidos. Los investigadores recuerdan que sólo la mitad de pacientes que han sufrido un infarto toman su medicación de forma correcta. Además, la adherencia terapéutica es aún menor en pacientes renales.

En el ensayo se ha trabajado con 2.103 personas mayores de 65 años que recientemente habían sufrido un infarto. El análisis sugiere tres grandes grupos de adherencia terapéutica según la medicación: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores del receptor de la angiotensina (ACE/ARB); betabloqueantes y estatinas. En los tres años de seguimiento, los pacientes sólo contaban con los fármacos prescritos en un 50-60 por ciento de casos.

En el caso de ACE/ARB y betabloqueantes, la adherencia es significativamente menor en pacientes con niveles bajos de función



Tara I. Chang.



Wolfgang C. Winclemayer.

renal al inicio del ensayo. Con las estatinas no se observó una relación adherencia-función renal. Ya que el estudio cuenta con limitaciones (edad de los participantes, función renal medida con una única prueba de laboratorio), los autores sugieren realizar nuevas investigaciones, ya que la combinación de daño cardíaco y renal puede complicar mucho el tratamiento tras un infarto.

SEGÚN UN ANÁLISIS EN 2.110 CANADIENSES

# La diálisis en casa, opción en fallo de trasplante renal

Redacción

Los pacientes que vuelven a la diálisis tras fallo por trasplante renal presentan un único reto en comparación con otros enfermos en diálisis: están expuestos a fármacos inmunosupresores muy potentes y han estado en diálisis durante un periodo de tiempo más largo que otros pacientes dializados. Esto les pone en riesgo de varias complicaciones y muerte. Según un estudio que se publica en *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, a pesar de las complicaciones, estos pacientes

pueden elegir someterse a diálisis en sus propios hogares.

El trabajo, coordinado por Jeffrey Perl, del Hospital San Michael, de Toronto, en Canadá, ha evaluado el impacto de la diálisis peritoneal, frente a la hemodiálisis, en la supervivencia de pacientes que vuelven a someterse a este método tras fallo del trasplante. Los investigadores estudiaron a 2.110 pacientes adultos canadienses que iniciaron la diálisis tras fallo del trasplante renal entre enero de 1991 y diciembre de 2005.