

# Materia Inmunología

## Seminario 13

### Trasplantes

- Trasplante de órganos sólidos
- Trasplante de precursores hematopoyéticos

Año: 2020



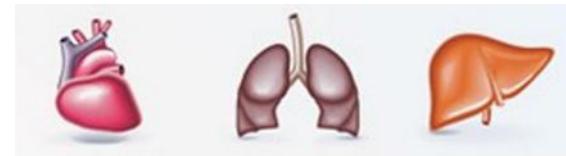
*Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Medicina*

**Trasplantar = Trasladar**

# ¿QUE SE PUEDE TRASPLANTAR?

## 1. DE ÓRGANOS SÓLIDOS VASCULARIZADOS

(Corazón, Hígado, Intestino, Páncreas, Pulmón, Riñón)



## 2. DE CÉLULAS

(Células madres hematopoyéticas-médula ósea-  
células de los islotes de Langerhans)



## 3. DE TEJIDOS

(Córnea, Hueso, Pelo, Piel, Sangre-transfusión-, Válvulas cardíacas)



## 4. DE MATERIALES INERTES:

(Reemplazo valvular con materiales artificiales-titanio o carbón)

## 5. DE TEJIDO COMPUUESTO

(Mano, cara, laringe, tráquea, cuero cabelludo, fémur, pene.)



## 6. DE MATERIA FECAL



# Desde el punto de vista inmunológico, podemos clasificar:

## Tipos de trasplantes

## Problema inmunológico

### •Órganos Sólidos Vascularizados



TX de endotelio, CPAs

Profesionales



NO  
Profesionales

### •Médula Osea

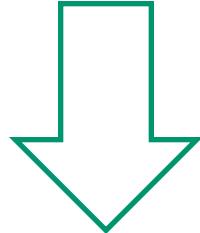


TX de un sistema inmune completo

**¿Cuando se necesita  
trasplantar órganos sólidos  
vascularizados?**



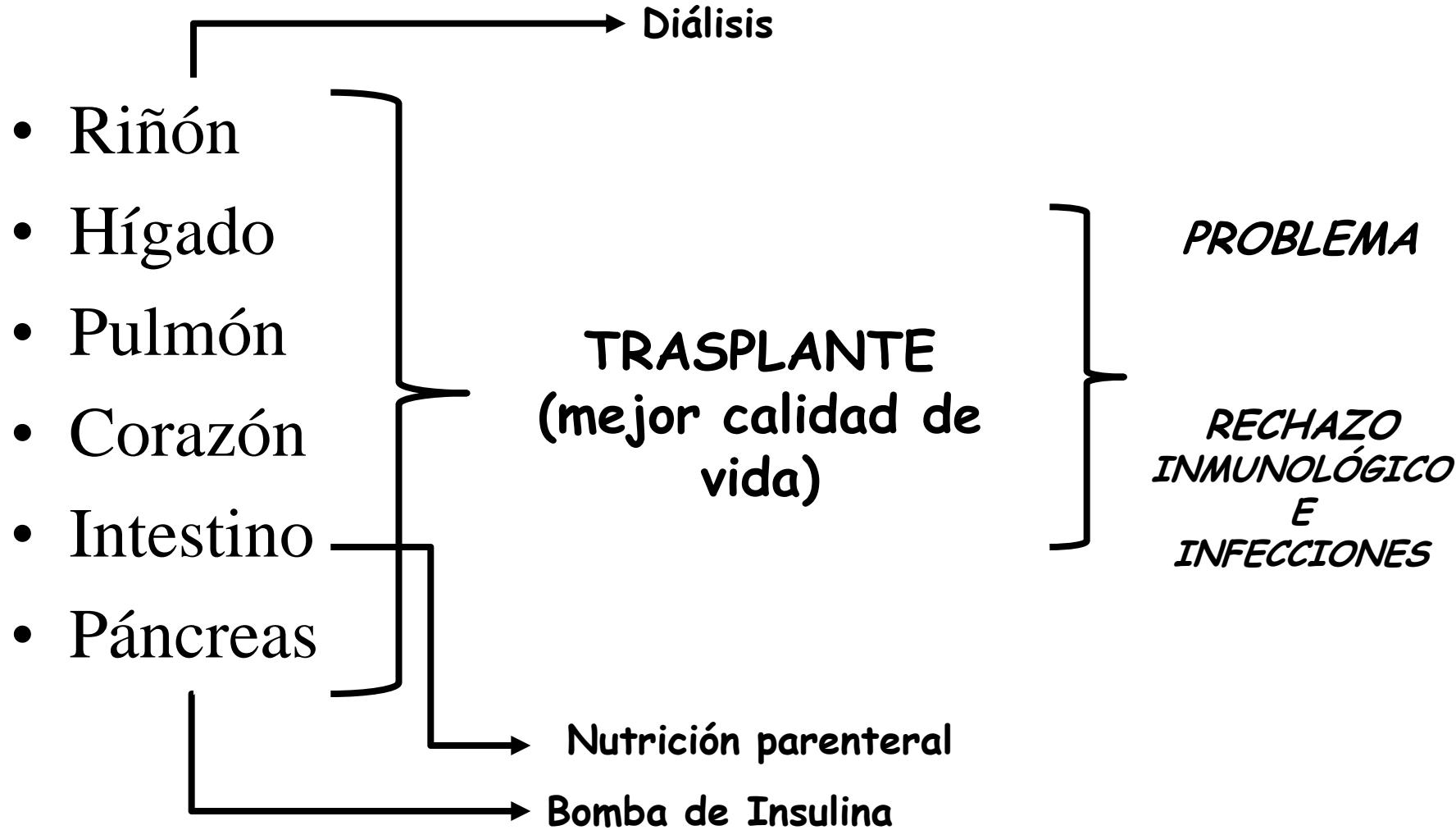
*Daño irreversible de órganos*



*Desafío de la Salud Pública*

**TRASPLANTE**

# ¿Única solución posible frente a la disfunción terminal de un órgano?



# CLASIFICACION SEGÚN LA COMPATIBILIDAD GENETICA ENTRE DONANTE Y RECEPTOR

## AUTOINJERTO

- O Autotrasplante
- O Autólogo

(piel, hueso, vasos,  
médula ósea, entre otros)

## SINGENEICO

- O Isotrasplante



## ALOINJERTO

- O Alotrasplante



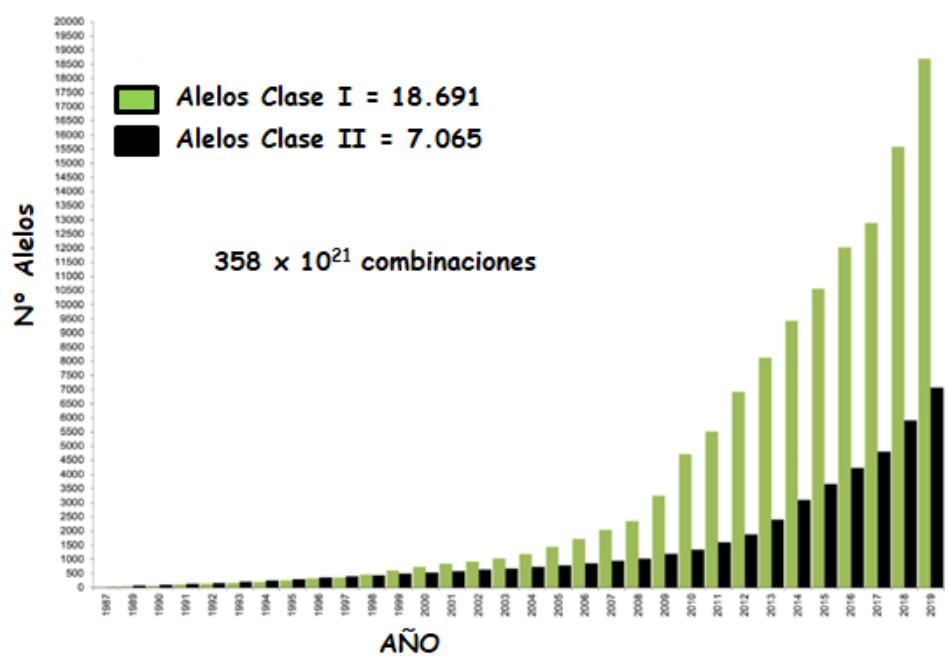
## XENOINJERTO

- O Xenotrasplante
- O Heterotrasplante

# ¿Por qué se rechaza?

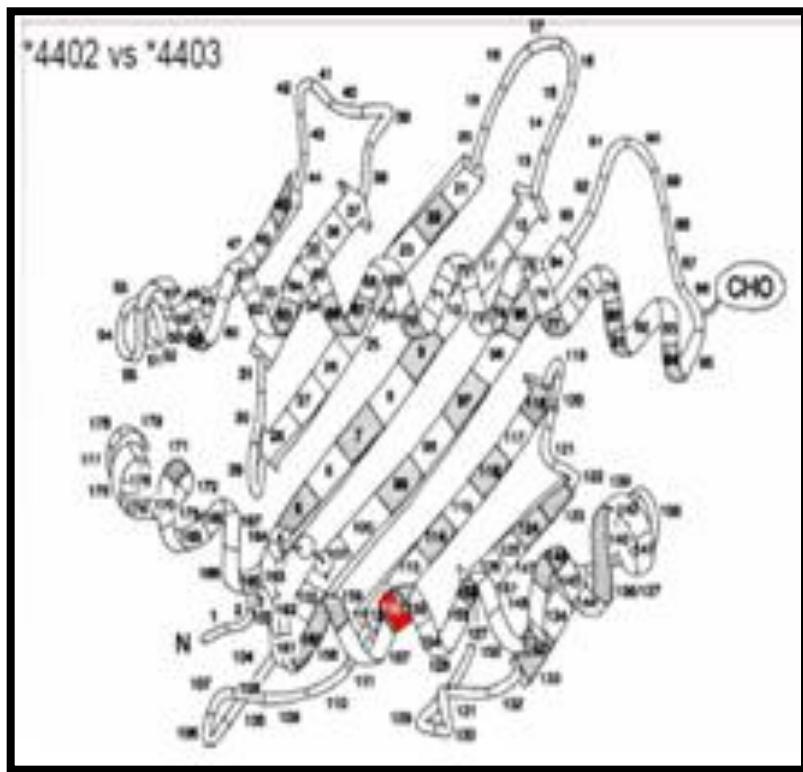
- Paradigma de la inmunología: el sistema inmune distingue lo propio de lo no propio.
- Concepto de polimorfismo en el CMH y trasplante alogeneico.

# NUMERO DE ALELOS HLA



- Cada residuo diferente puede contribuir al reconocimiento por diferentes clones de células T.
- TODOS los complejos formados en las CPA alogénicas serán extraños para el huésped.

El gran polimorfismo del CMH implica que las moléculas alogénicas diferirán de las propias en múltiples residuos de aminoácidos



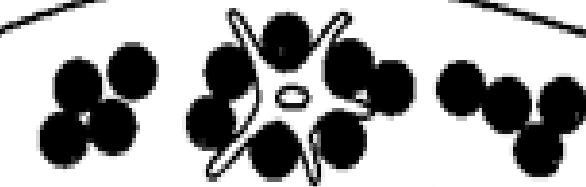
El cambio de un simple nucleótido/aminoácido puede resultar inmunogénico

subcortical

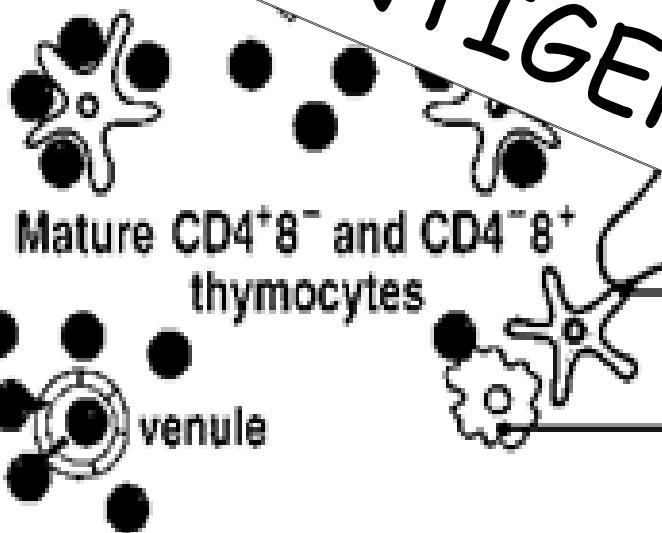
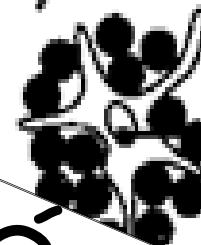
cortex

cortico-medullary junction

medulla



Immature  $CD3^-4^-8^-$   
double-negative thymocytes



Mature  $CD4^+8^-$  and  $CD4^-8^+$   
thymocytes

Cortical epithelial cell mediates positive selection

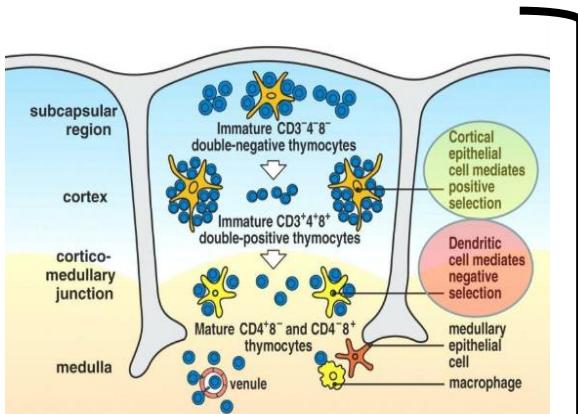
Dendritic cell mediates

epi cell  
macrophage

**NO HAY SELECCIÓN ALOANTÍGENOS NEGATIVA**

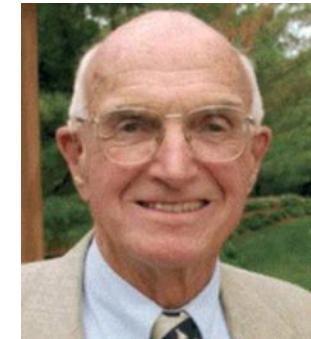
# ¿Por qué se rechaza?

Dr. Joseph E. Murray



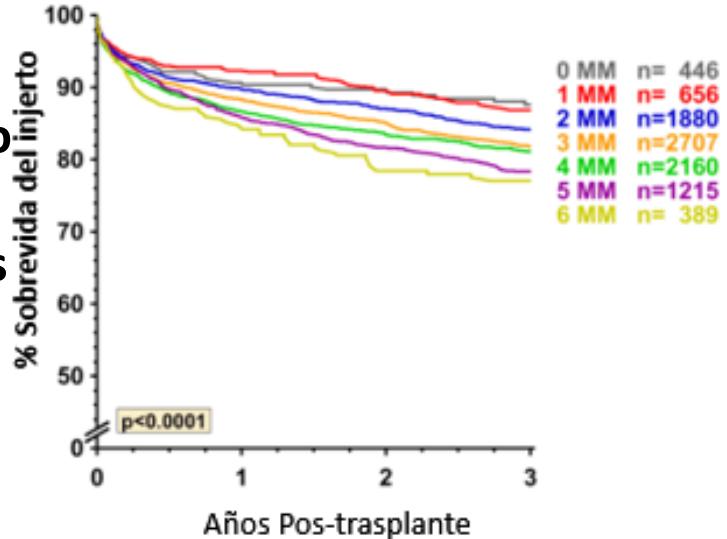
No hay tolerancia frente a los antígenos del sistema HLA extraño...no hubo selección negativa para los HLA del donante.

Evidencias 1:  
Ausencia de rechazo inmunológico de trasplantes de órganos entre gemelos univitelinos



Evidencias 2:  
Reducción de los fenómenos de rechazo cuanto menor es el número de diferencias alélicas en el sistema HLA.

Disparidad HLA-A, -B y -DR  
Tx Cadaevéricos entre 1995-2002  
Tiempo de Isquemia Fría 0-12 hs

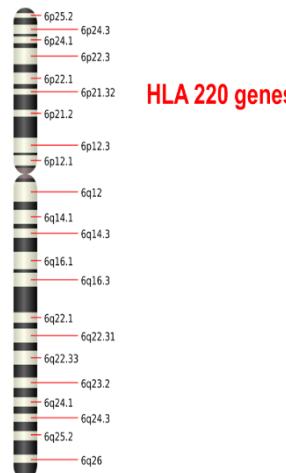


# ALOANTÍGENOS y ALORREACTIVIDAD

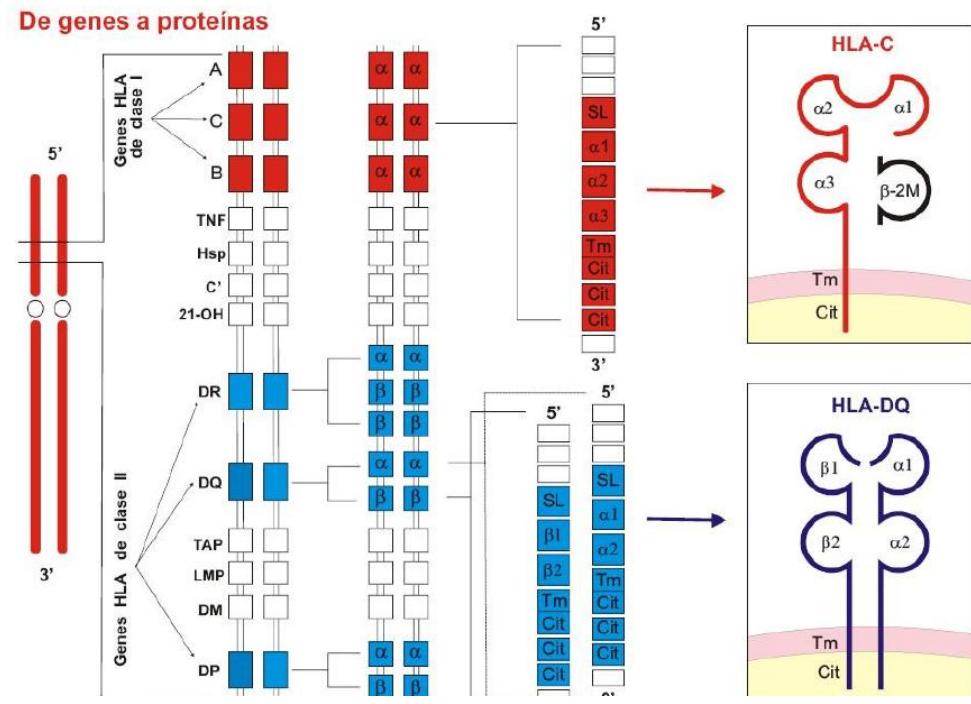
**ALOANTÍGENOS** son proteínas que muestran **polimorfismo** (variabilidad en diferentes individuos de una misma especie) de manera que el receptor del trasplante reconoce a las moléculas del donante como extrañas y monta una respuesta inmune. **Las moléculas del CMH de clase I (HLA-A, B y C) y clase II (DP, DQ y DR)** representan los aloantígenos de mayor relevancia. Los antígenos menores de histocompatibilidad representan un segundo tipo de aloantígenos. Por **alorreactividad** entendemos la respuesta inmune dirigida contra aloantígenos

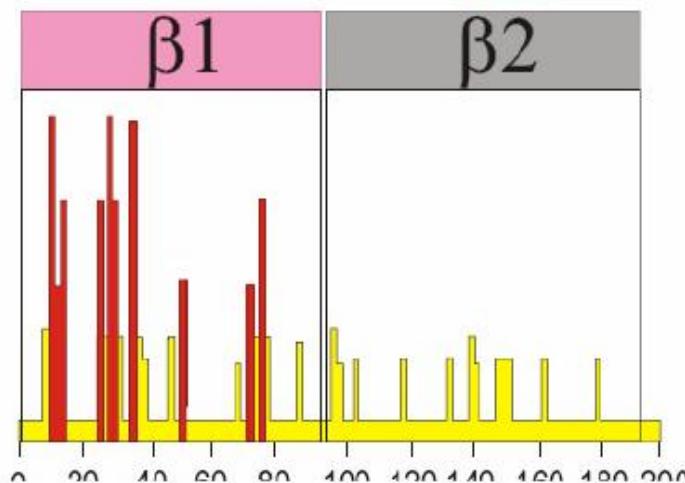
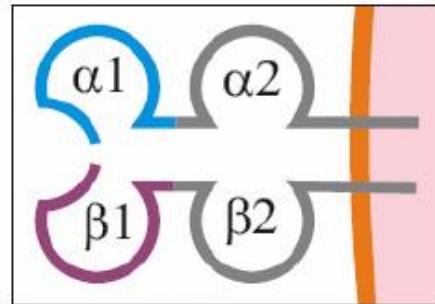
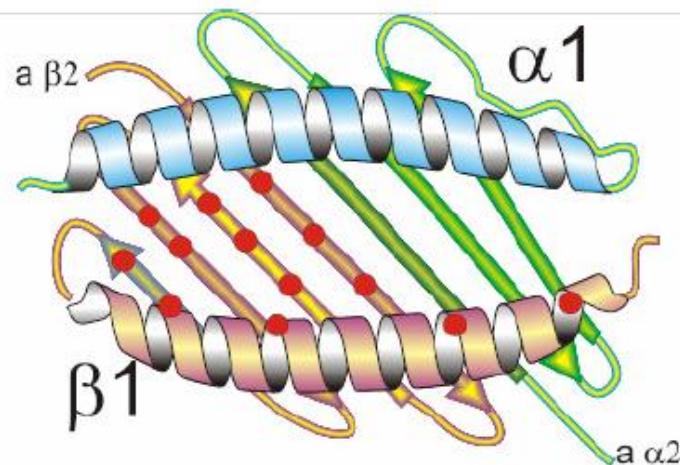
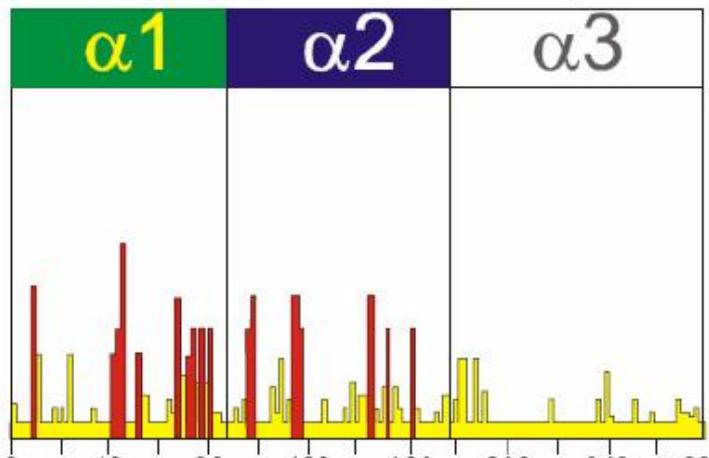
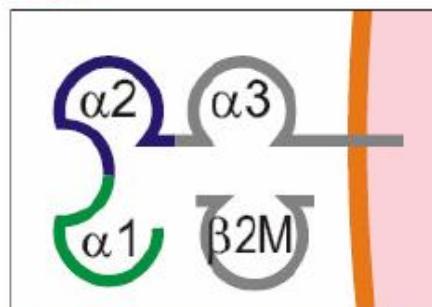
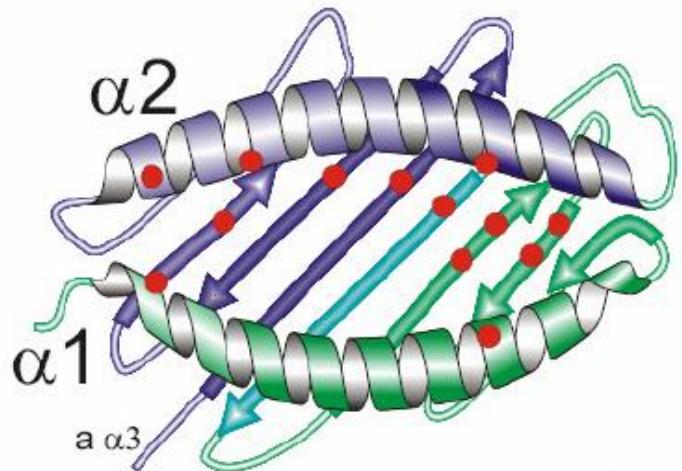
## Chromosome 6

- Alrededor de 1900 genes
- 170 millones de pares de base
- El complejo HLA = 4 Mbp



HLA 220 genes





## ANTÍGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Proteínas, diferentes a las moléculas del CMH de clases I y II, que se expresan en forma diferencial en distintos individuos o que muestran variabilidad en distintos individuos. Ejemplos: a) proteínas codificadas en el cromosoma Y del hombre pueden ser reconocidas como antígenos menores de histocompatibilidad por la mujer receptora, b) proteínas polimórficas, diferentes a aquellas codificadas por el CMH.

Cromosoma Y



**La respuesta inmune del receptor contra el órgano transplantado estará dirigida mayoritariamente contra las moléculas del CMH de clases I y II y, en segundo lugar, contra los antígenos menores de histocompatibilidad.**

# ¿Cómo se rechaza?

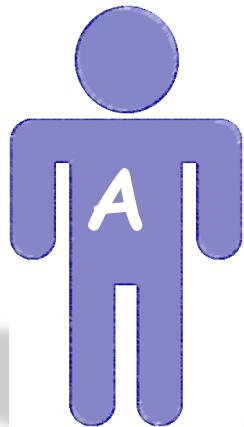
Se desarrolla una respuesta inmune llamada alogénica (o alorreactiva) por estar dirigida contra los aloantígenos expresados por el órgano transplantado, los cuales son reconocidos como extraños por el receptor

# **¿Por qué es tan fuerte la respuesta inmune aloreactiva que monta el receptor del trasplante?**

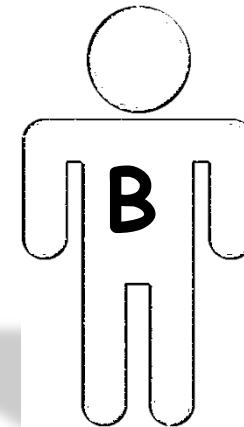
- Frecuencia de LT capaces de reconocer un antígeno convencional:  $1/10^5$
- Frecuencia de LT capaces de reconocer un aloantígeno:  $1/10^2\text{-}1/10^3$ . Involucra tanto LT naive como LT de memoria

# ¿Cómo se desarrolla la respuesta inmune efectora de rechazo?

2 Situaciones

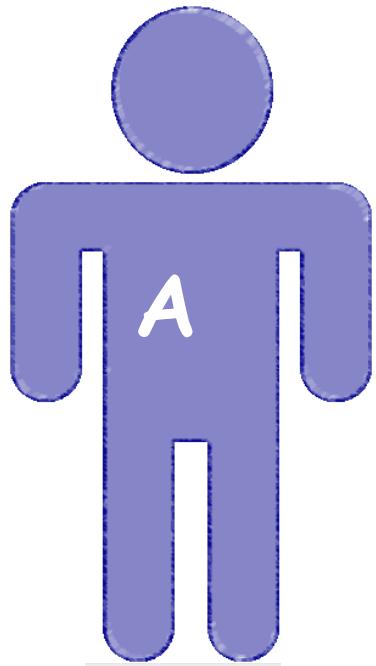


Individuos que deben montar una respuesta inmune aloreactiva primaria



Individuos que ya tengan anticuerpos alogénicos preformados o células aloreactivas contra alelos de HLA

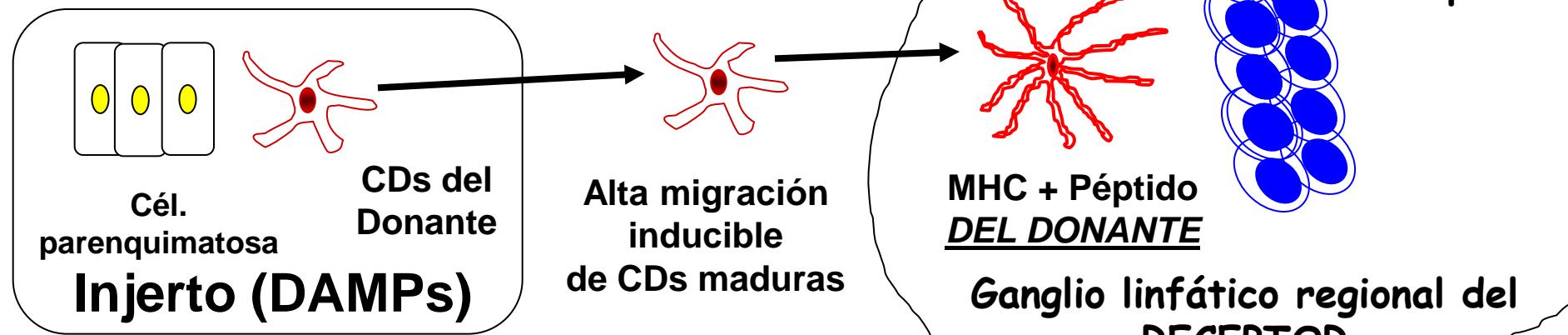
# ¿Cómo se desarrolla la respuesta inmune efectora de rechazo?



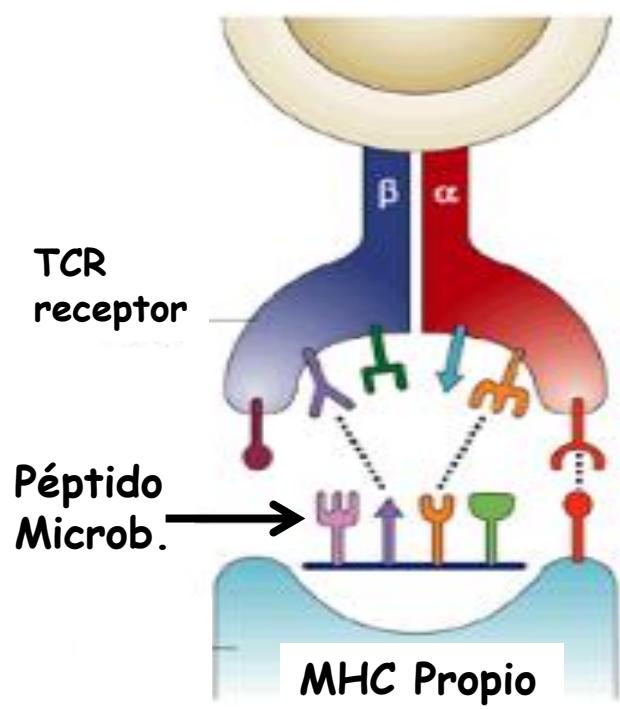
Individuos que deben montar una respuesta inmune aloreactiva primaria.

- 1) Procesamiento y/o presentación de aloantígenos en órganos linfáticos secundarios
- 2) Activación y generación de una respuesta inmune efectora aloreactiva humoral y/o celular
- 3) Daño agudo y crónico

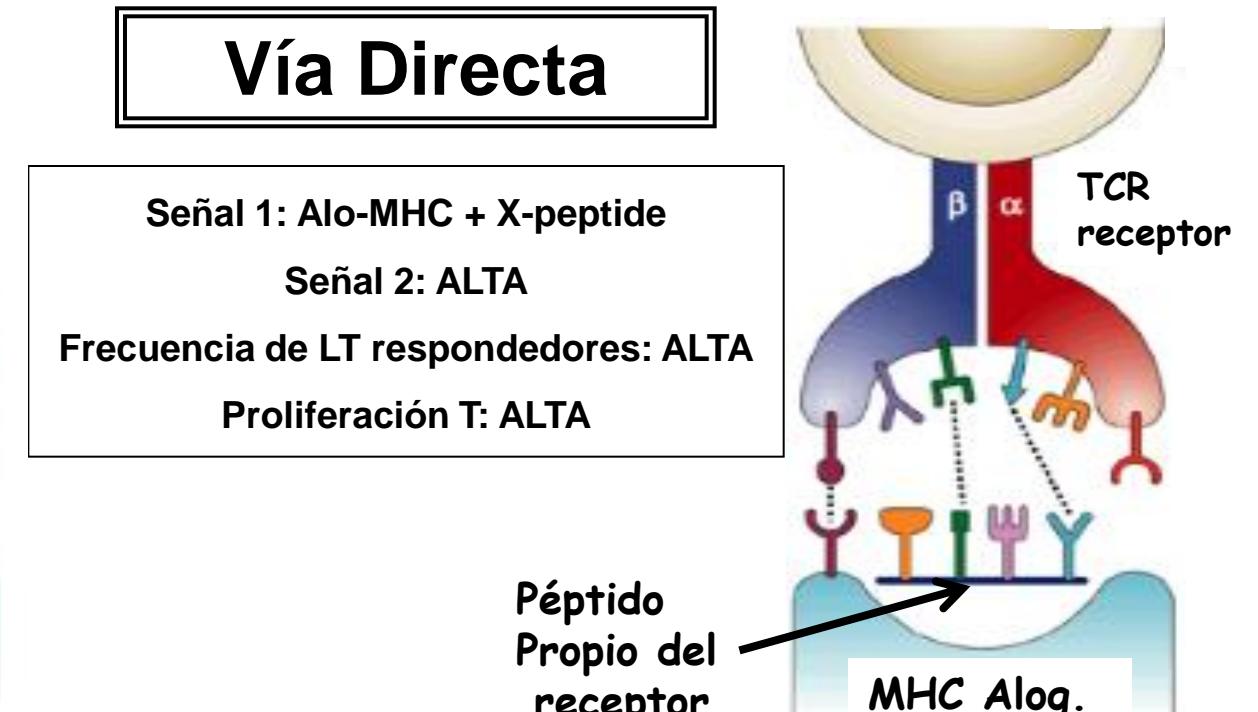
# 1) Procesamiento y/o presentación de aloantígenos en órganos linfáticos 2rios



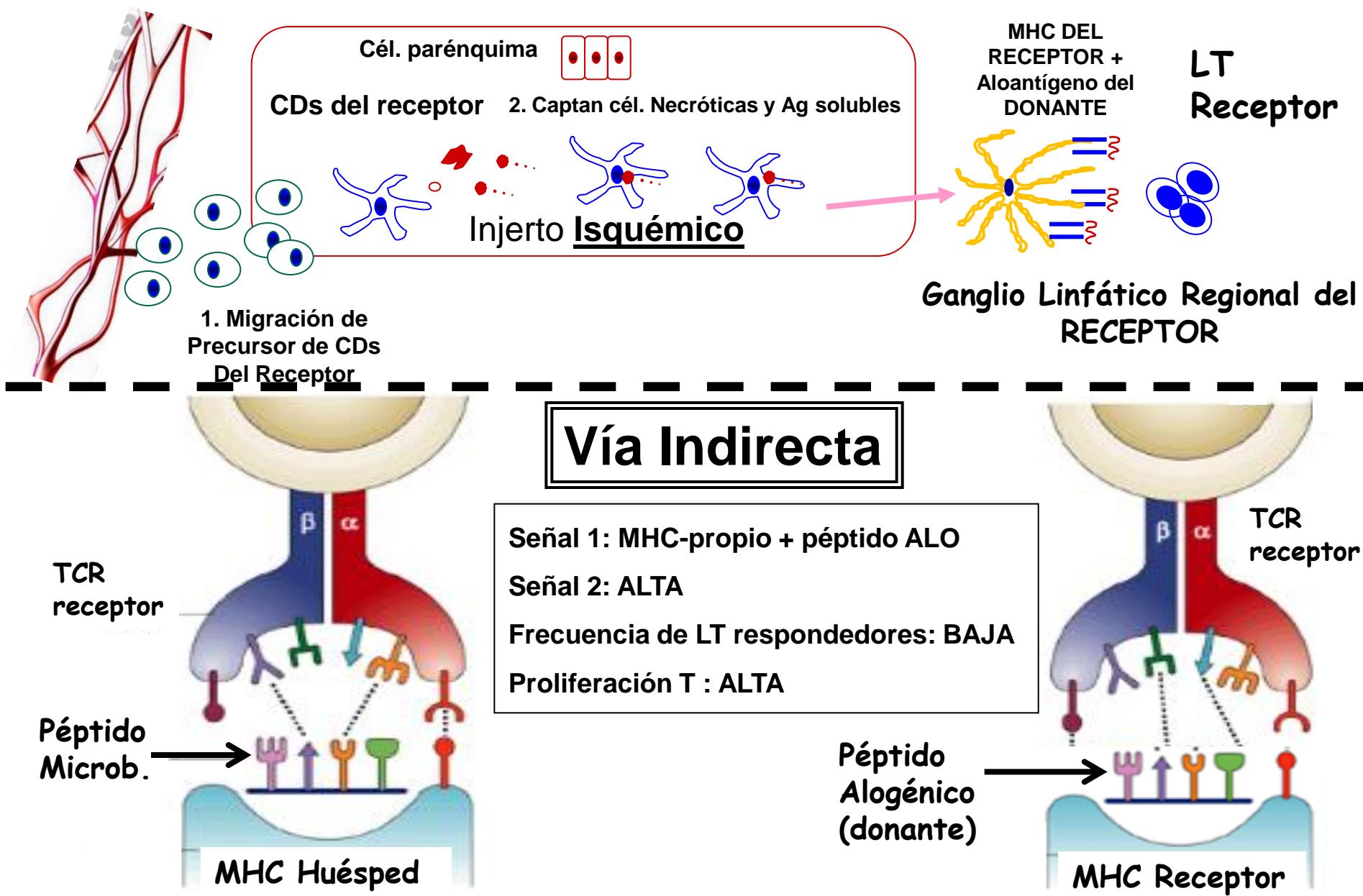
## Vía Directa



Señal 1: Alo-MHC + X-peptide  
Señal 2: ALTA  
Frecuencia de LT respondedores: ALTA  
Proliferación T: ALTA

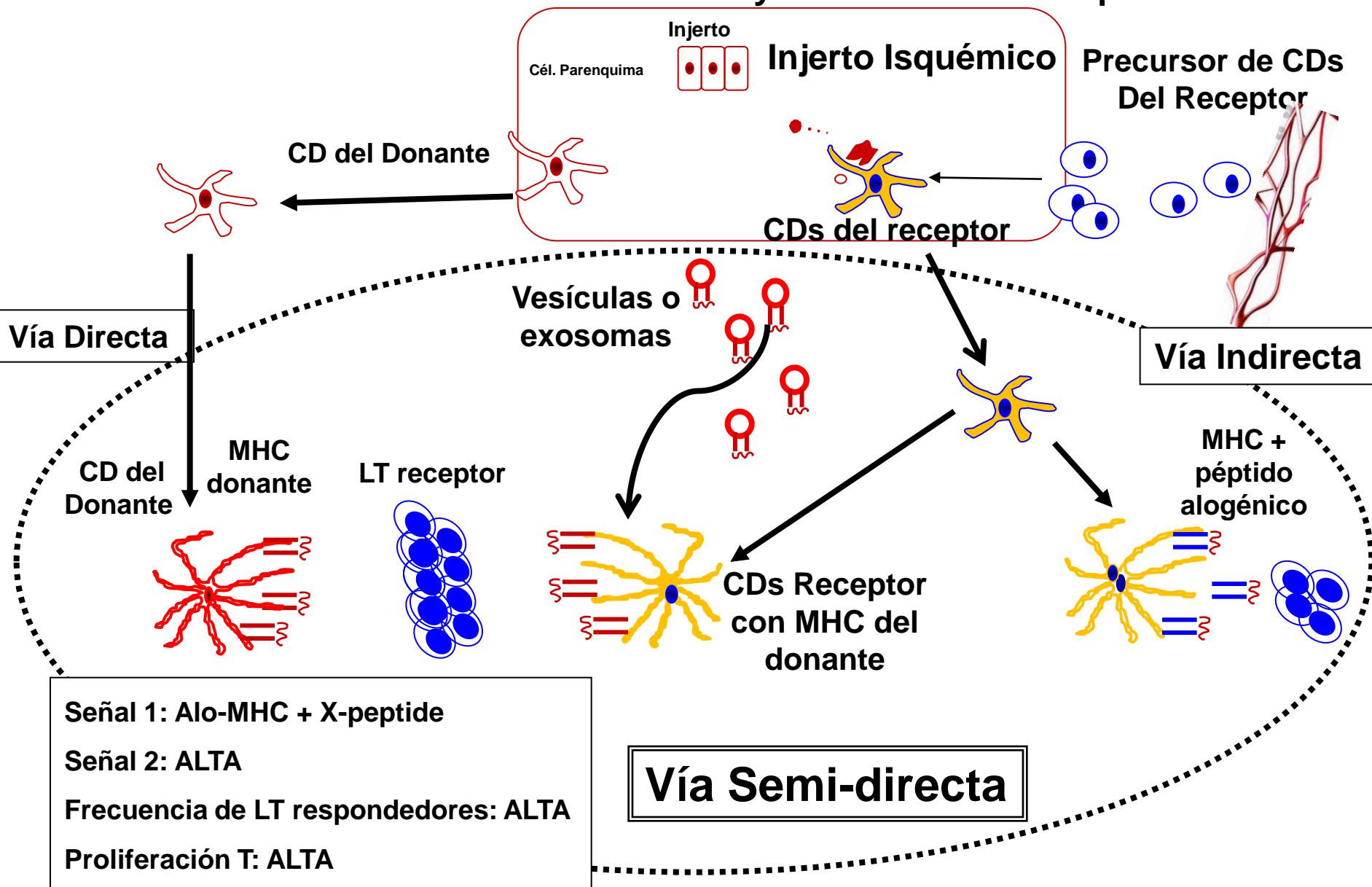


# 1) Procesamiento y/o presentación de aloantígenos en órganos linfáticos 2<sup>rios</sup>

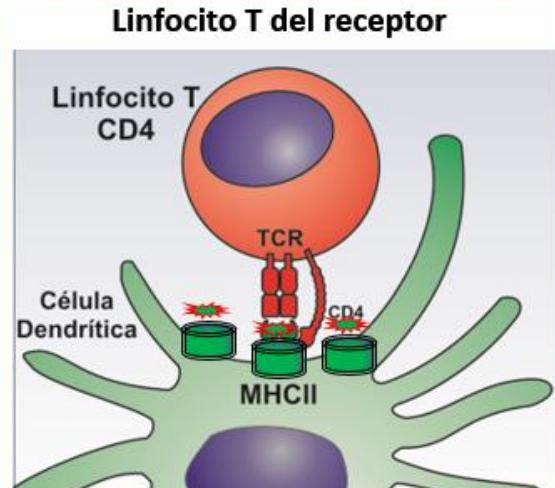


# 1) Procesamiento y/o presentación de aloantígenos en órganos linfáticos 2<sup>rios</sup>

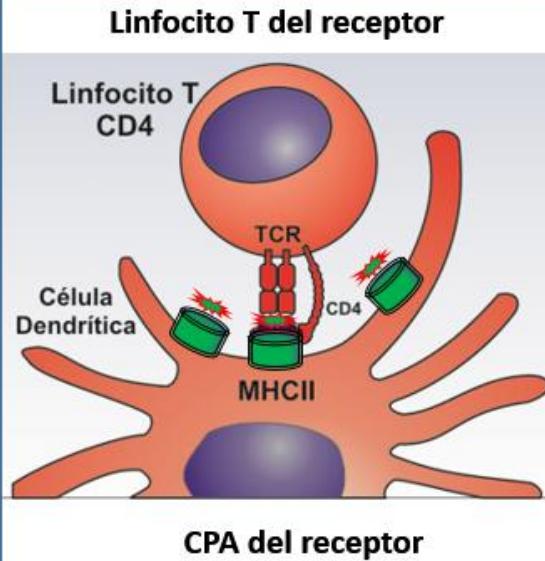
## Las Células Dendriticas y el Rechazo de Trasplante



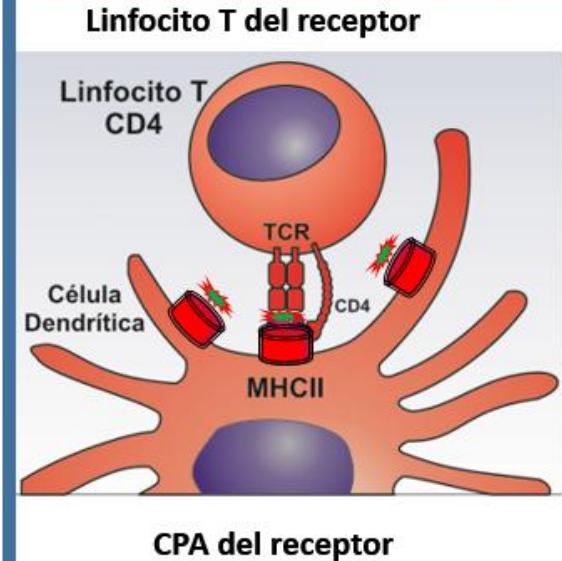
## Vía Directa



## Vía Semidirecta



## Vía Indirecta



Complementariedad estructural entre MHC alogénica sobre CPA del donante y TCR del receptor



Fusión de exosomas del donante que contienen MHC alogénicas a la membrana de las CPA del receptor

Procesamiento y presentación de aloantígenos del donante por CPA del receptor

# LA PRESENTACIÓN DE ALOANTÍGENOS RESULTA EN:

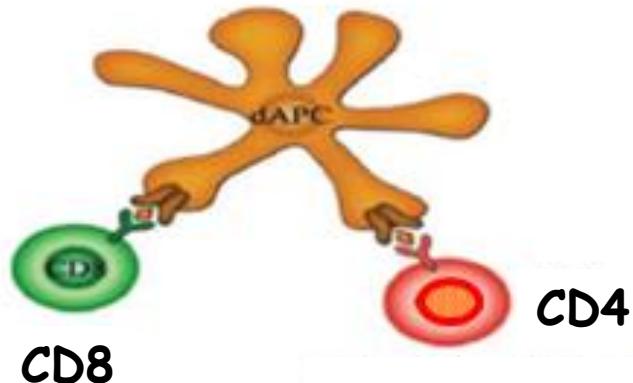
2) Activación y generación de una respuesta inmune efectora aloreactiva humoral y/o celular

- Células T CD8 aloreactivas (efectoras y memoria)
- Células T CD4 aloreactivas (efectoras y memoria)
- Plasmoblastos, plasmocitos y linfocitos B de memoria
- Anticuerpos

Lesión del Parénquima

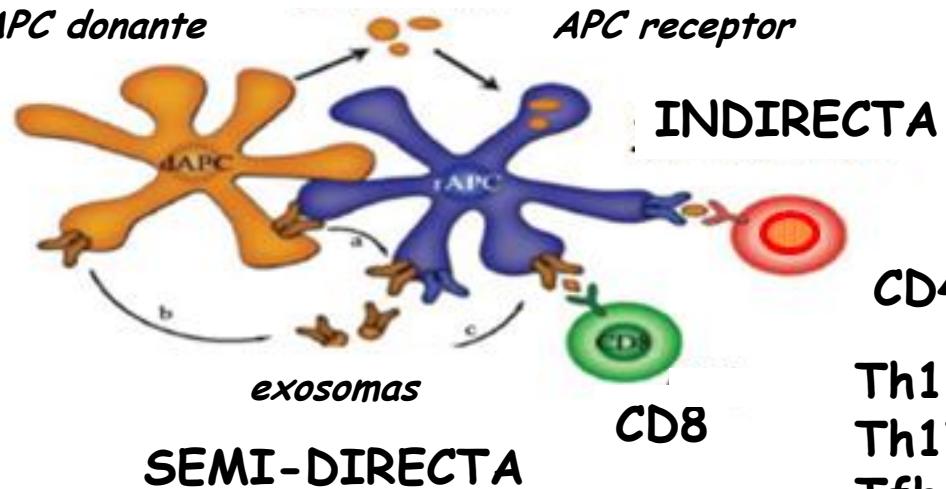
¿Qué tipo de respuesta aloreactiva pueden inducir las vías directa, semidirecta e indirecta de alloreconocimiento?

DIRECTA *APC donante*



Material celular liberado por apoptosis y necrosis

*APC donante*

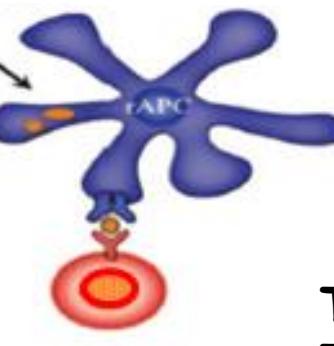


CD4  
Th1  
Th17  
Tfh

Material celular liberado por apoptosis y necrosis

*APC donante*

*APC receptor*



INDIRECTA

Th1  
Th17  
Tfh

# Frecuencias

**Ag Microbiano:** LT Ag específicos: 1/  $10^5$  o  $10^6$

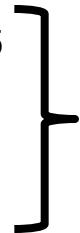
**Vía Indirecta:** LT específicos a aloantígenos: 1/  $10^5$  o  $10^6$

**Vía Semi-directa:** LT específicos a aloantígenos: 1/  $10^2$  o  $10^5$

**Vía Directa:** LT específicos a aloantígenos: 1/  $10^2$  o  $10^5$



Linfocitos naive  
(respuesta inmune 1ria)

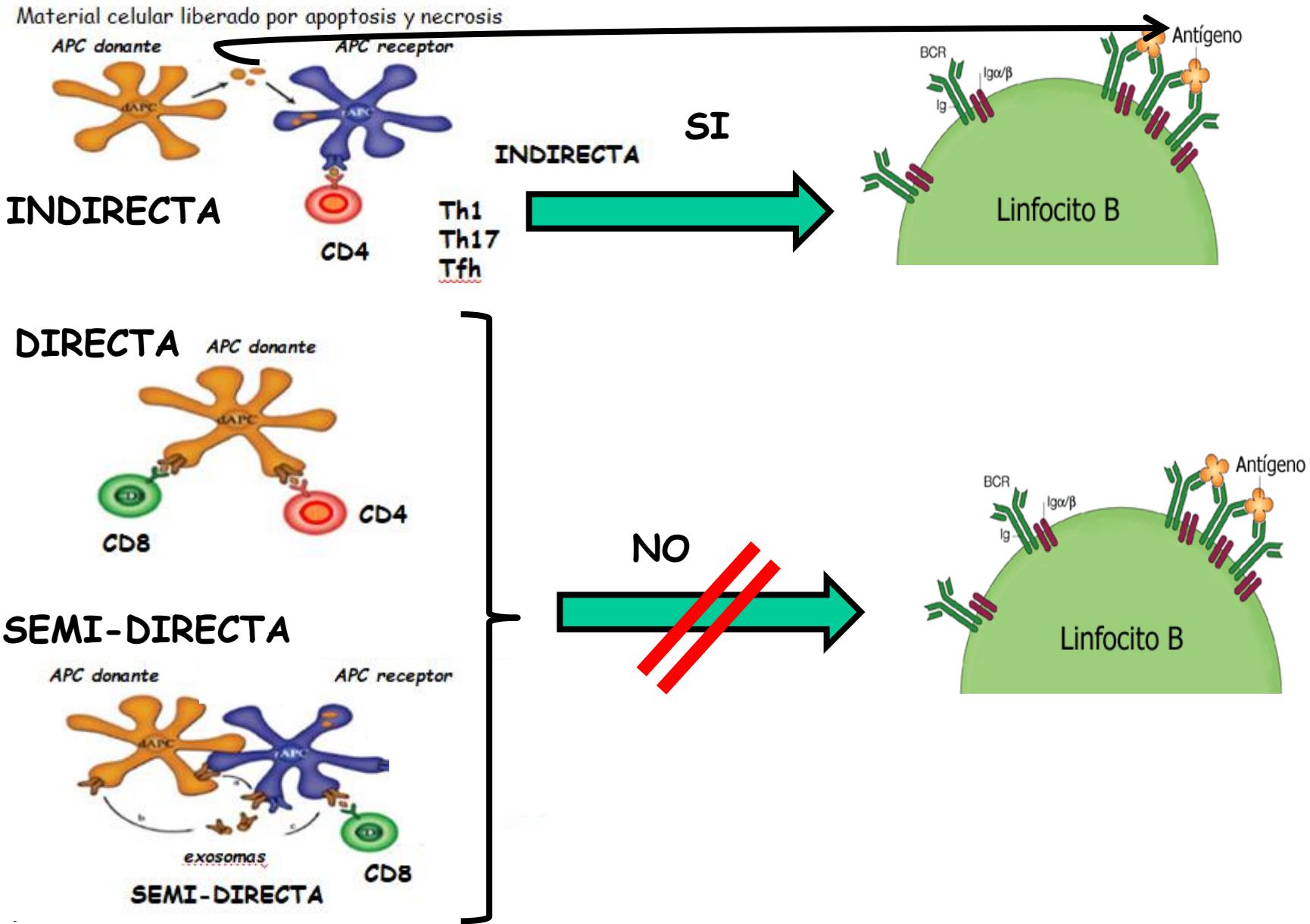


Linfocitos naive y de memoria

+ Eventos asociados: daños por isquemia-reperfusión e infecciones.

Pueden aumentar la aloreactividad y promover episodios de rechazo por liberación de DAMPs o PAMPs o alteraciones en el repertorio de aloreconocimiento T.

# ¿Qué tipo de respuesta aloreactiva puede inducir una respuesta humoral?

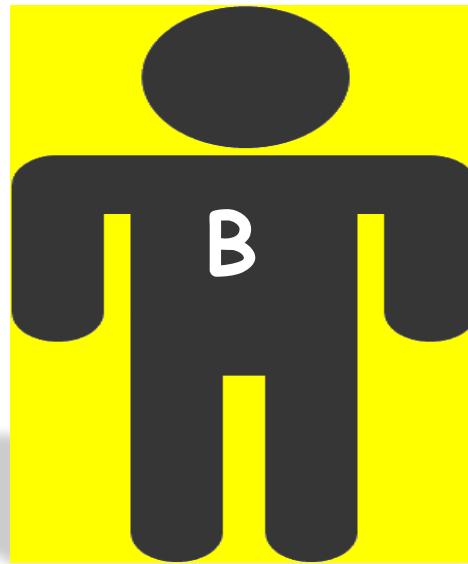


# ¿Cómo se desarrolla la respuesta inmune efectora de rechazo?

2 Situaciones



Individuos que  
deben montar una  
respuesta inmune  
aloreactiva  
primaria.

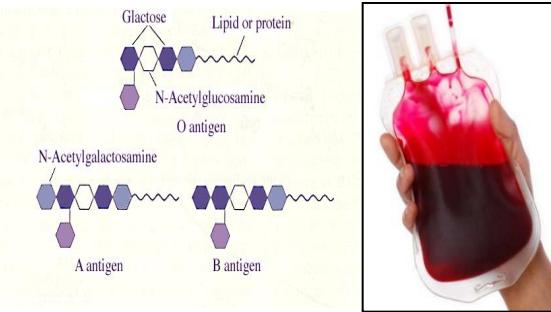


Individuos que ya tienen  
anticuerpos alogénicos  
preformados o células  
aloreactivas contra alelos de HLA

**B) Individuos que ya tengan anticuerpos alogénicos preformados o células aloreactivas contra alelos de HLA.**

**¿Por qué el receptor del trasplante puede tener anticuerpos y/o células aloreactivas preformadas?**

# ¿Causas de la alosensibilización?



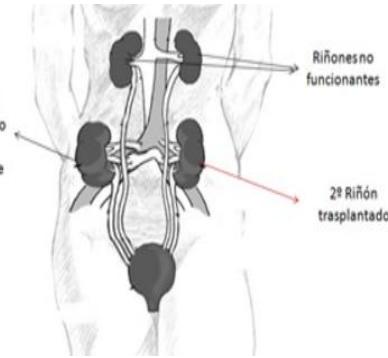
Transfusión de sangre  
Eritrocitos (antígenos menores - kell, Duffy, Kidd)

Plaquetas (HLA)

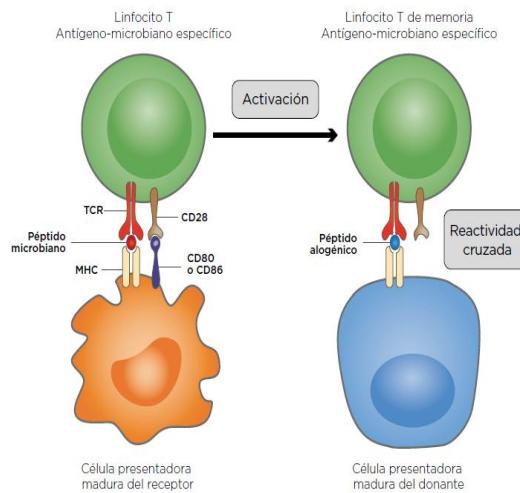
Hay 35% de chance que 2 individuos sean ABO incompatibles  
1/3 de los potenciales donantes vivos son excluidos debido al ABO



Embarazos



Trasplantes previos



## Inmunidad heteróloga

- Anticuerpos espontáneos
- Infecciones (mimetismo molecular), influenza y hepatitis C
- Factores ambientales (microorganismos, proteínas ingeridas, alergenos),
- Operaciones, traumas, vacunas.

# ¿En qué se basa la inmunidad heteróloga?

**La historia previa de infecciones, particularmente virales, en el paciente a trasplantar, condiciona su tendencia a rechazar el órgano transplantado**

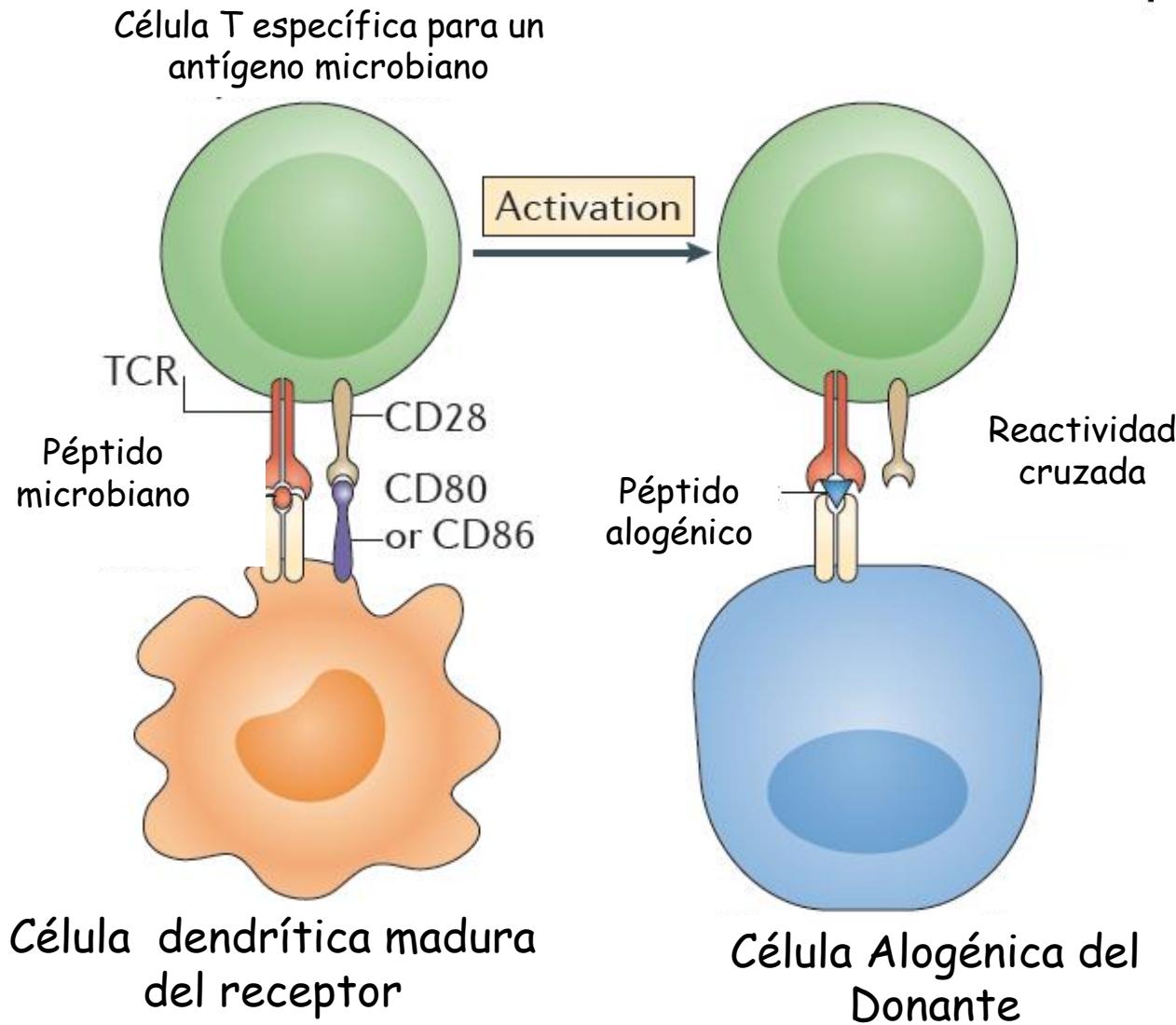
- En un individuo sano adulto, entre el 10 y el 40% del total de células TCD8+ circulantes son células T de memoria reactivas frente a EBV y CMV
- Dos mecanismos han sido postulados a fin de explicar esta reactividad “cruzada”, también denominada inmunidad heteróloga:

***Mimetismo Molecular***

**Y**

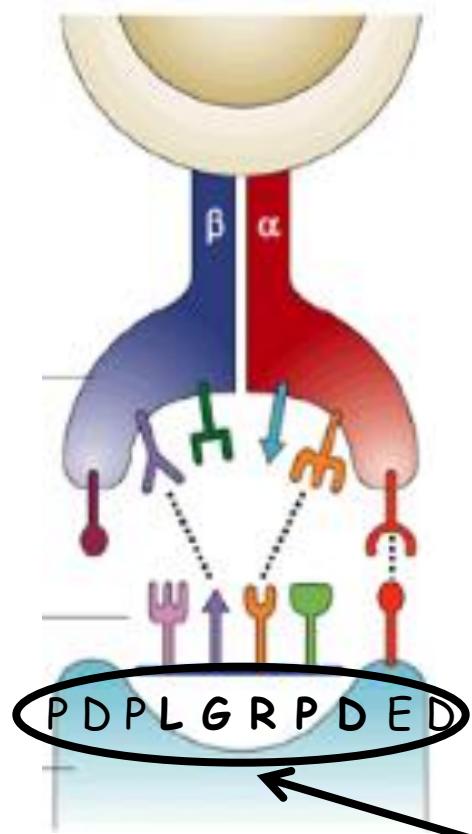
***Plasticidad del TCR***

# Mimetismo molecular



# Mimetismo molecular

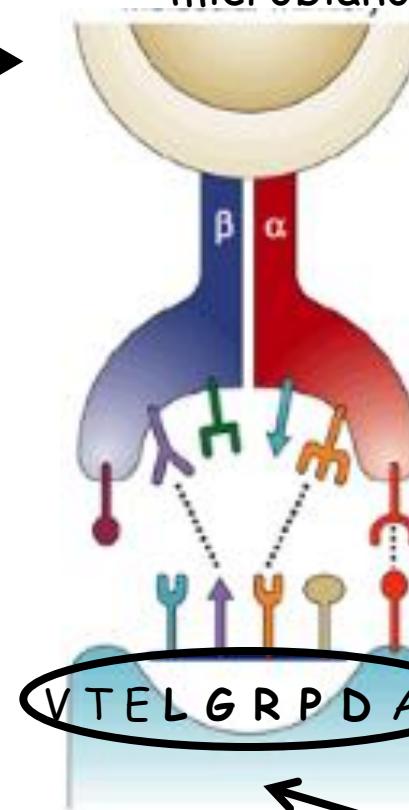
Linfocito T específico para antígeno microbiano



CPA presentando péptido microbiano

Activación

Linfocito T de memoria específico para antígeno microbiano



Péptido procesado del CMV

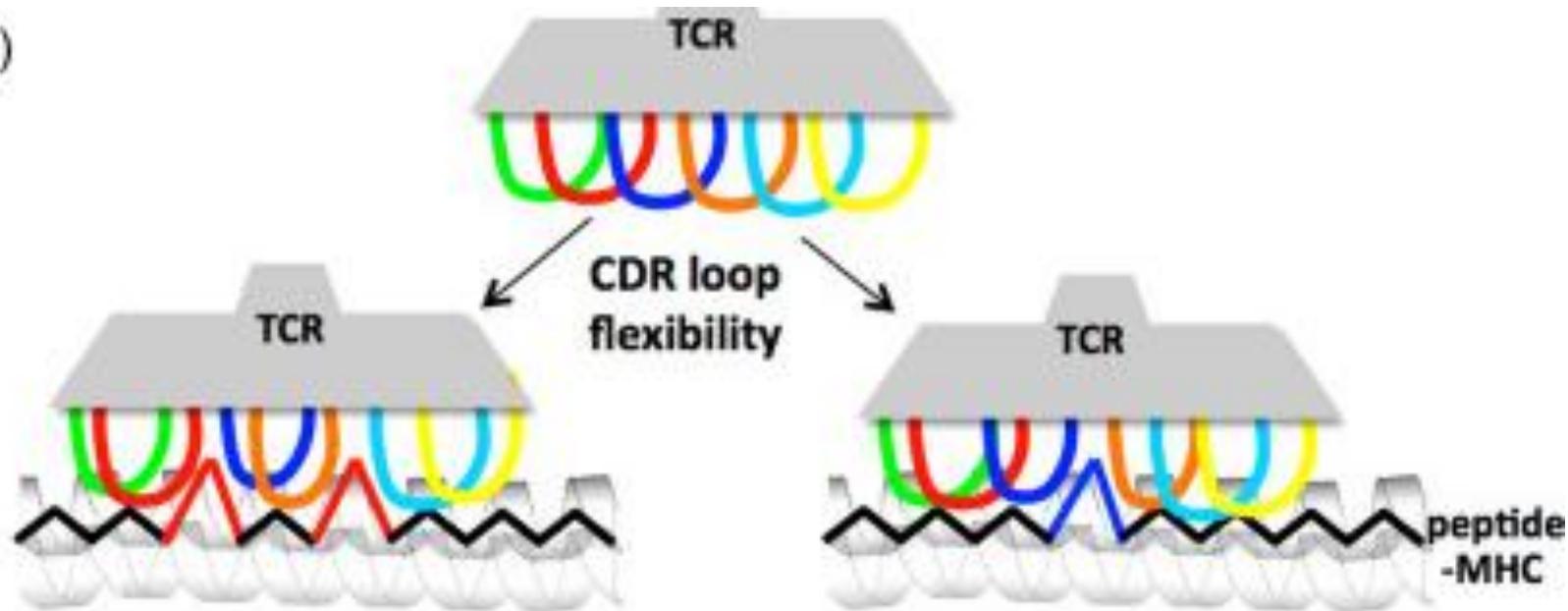
CPA presentando un alopéptido

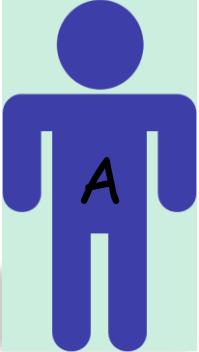
Reactividad Cruzada

Alopéptido presentado por alelo HLA-DR

# Plasticidad de algunos TCR

(b)





### *3) Daño agudo y crónico: Mecanismos*

- Si hay anticuerpos preformados...formación de complejos inmunes aloantígeno-aloanticuerpos y activación de la vía clásica del complemento.
  - Si hay células aloreactivas CD8<sup>+</sup> ...citotoxicidad.
  - Si hay células aloreactivas CD4<sup>+</sup> ...respuesta celular y humoral.
  - Situaciones mixtas.

Rechazos } Humoral  
            Cellular  
            Mixto

# **La respuesta inmune conduce al rechazo del órgano transplantado**

**Los pacientes receptores son tratados con drogas inmunosupresoras de por vida, pese a lo cual....**

<b>Sobrevida del órgano</b>	<b>1 Año</b>	<b>5 Años</b>	<b>10 Años</b>
Riñones de Donantes cadavéricos	91%	68%	42%
Riñones de Donantes vivos	95%	79%	54%
Hígado	83%	67%	52%
Corazón	87%	72%	49%
Pulmón	84%	48%	19%

**Trasplantes realizados entre 1995-2004 (Reporte del Año 2006)**

# Factores que influyen en la sobrevida del injerto

1. Incompatibilidad HLA/ABO
2. Factores intrínsecos del donante
3. Eventos perioperatorios (IRI)
4. Factores intrínsecos del receptor
5. Inmunosupresión

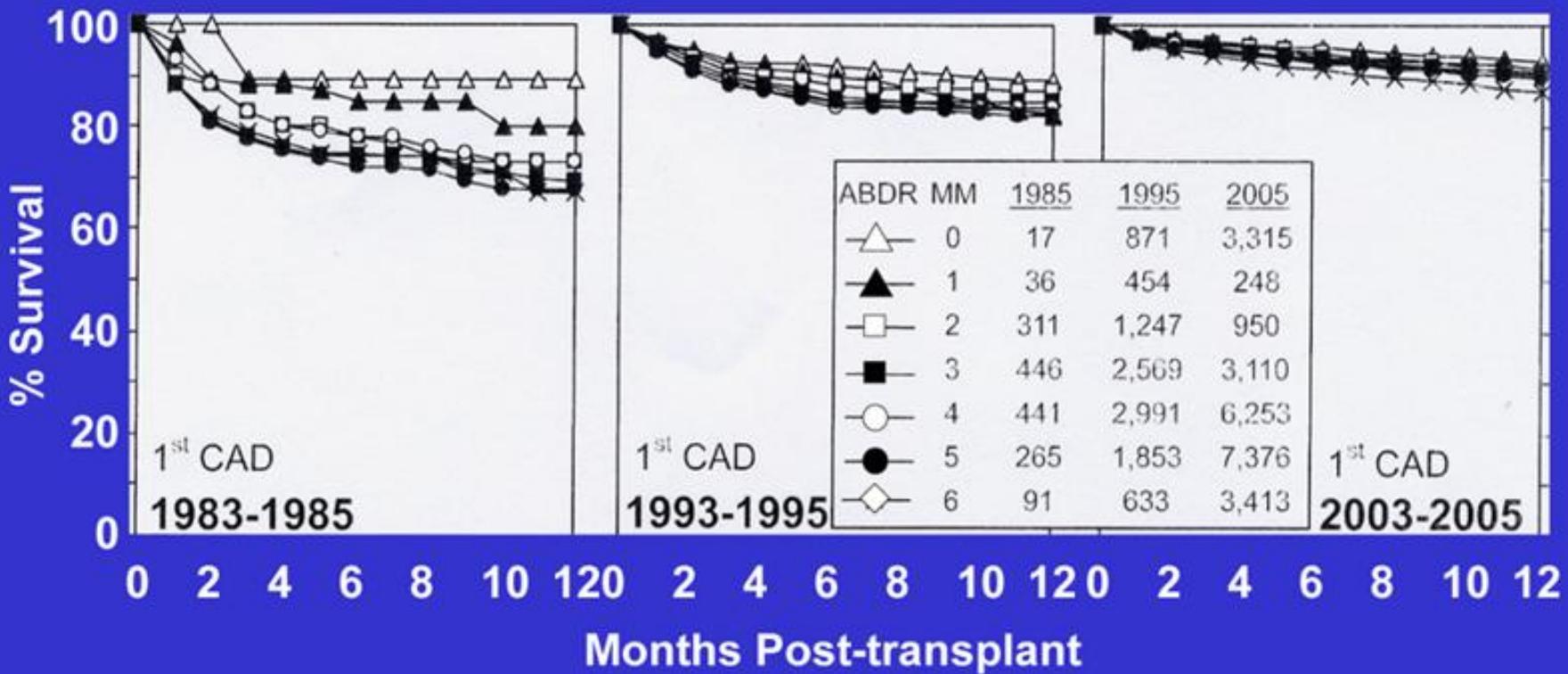
Afectan el  
funcionamiento del  
órgano a corto y largo  
plazo



Sobrevida del injerto  
Sobrevida del paciente

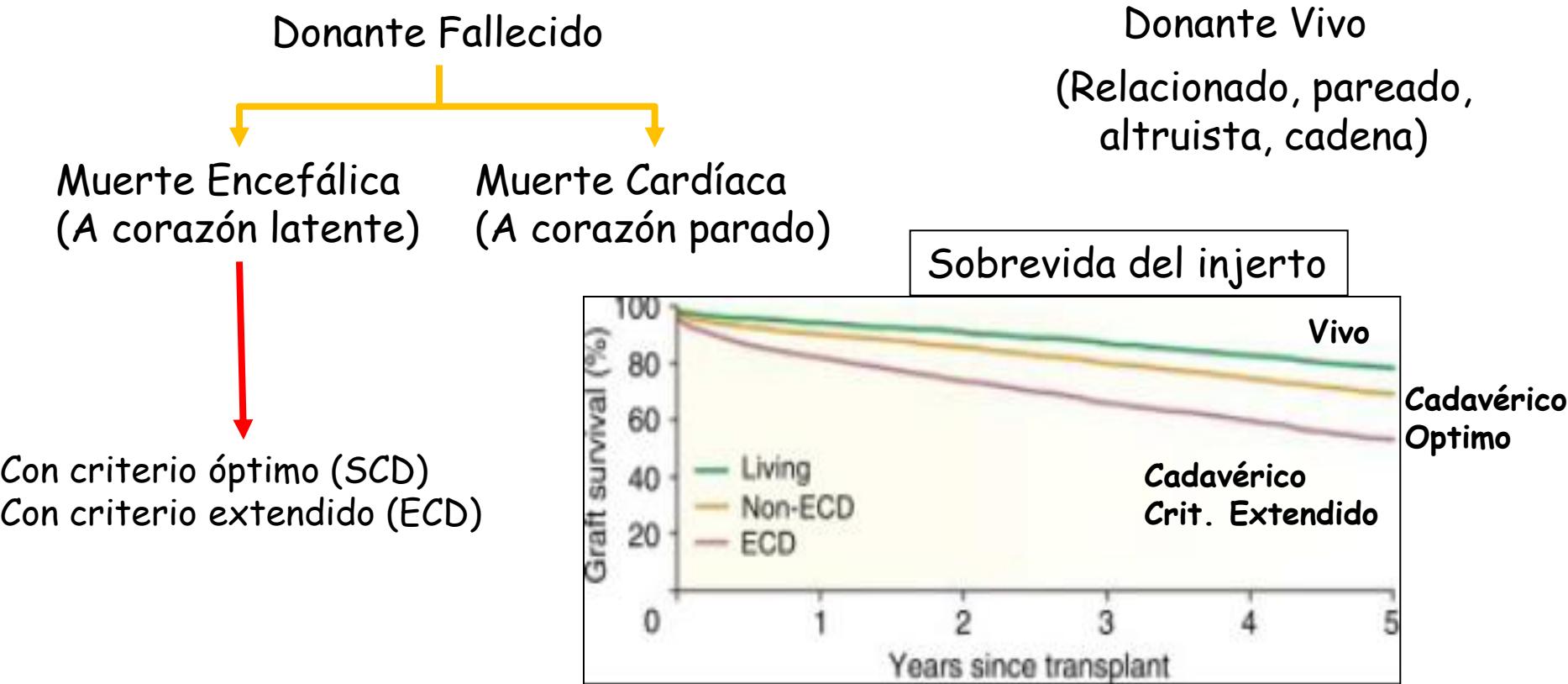
# Factores que influyen en la sobrevida del injerto

## 1. Incompatibilidad HLA/ABO



# Factores que influyen en la sobrevida del injerto

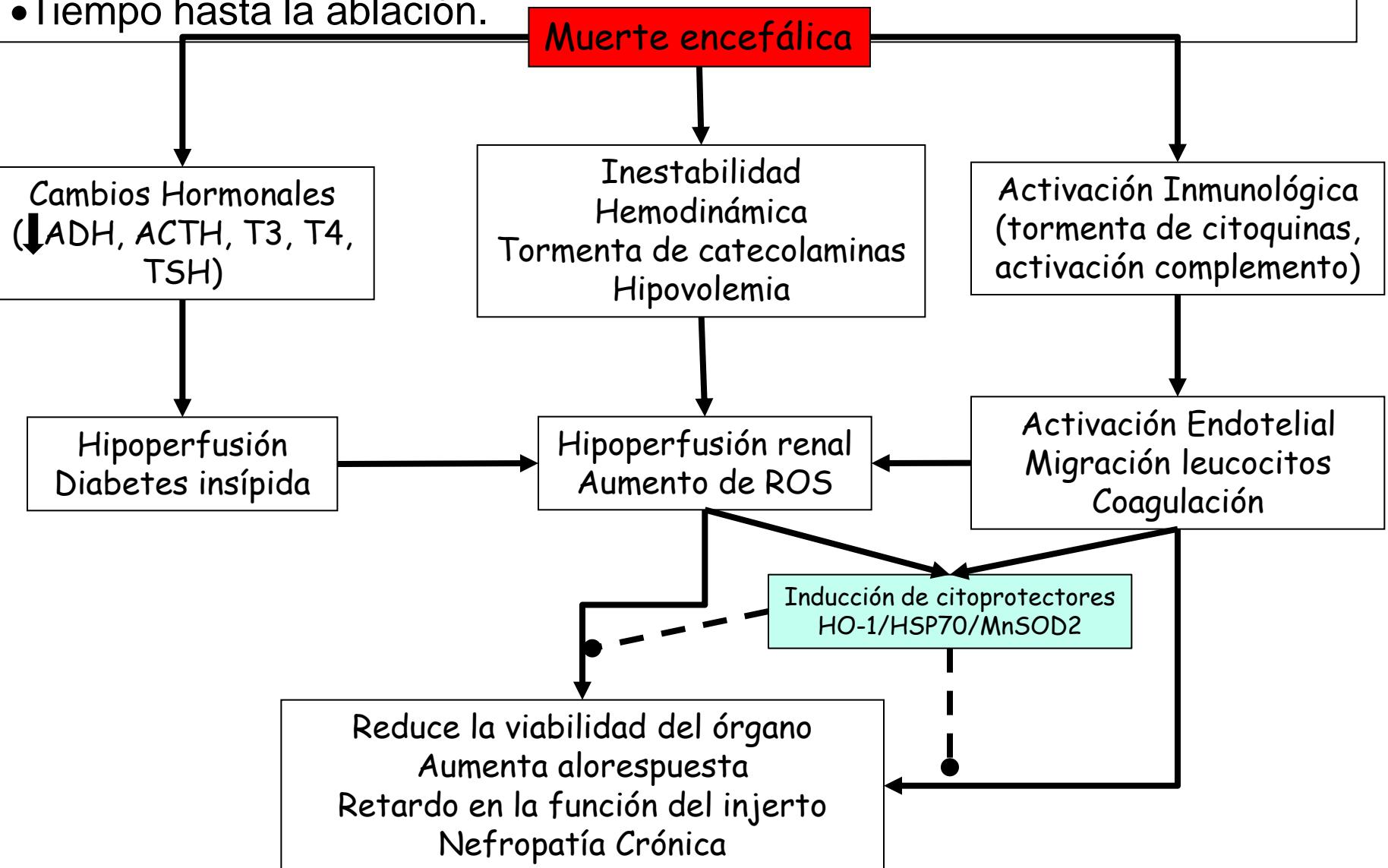
## 2. Factores intrínsecos del donante



Sobrevida del órgano	1 Año	5 Años	10 Años
Riñones de Donantes cadavéricos	91%	68%	42%
Riñones de Donantes vivos	95%	79%	54%

# Diferencias en donantes cadavéricos

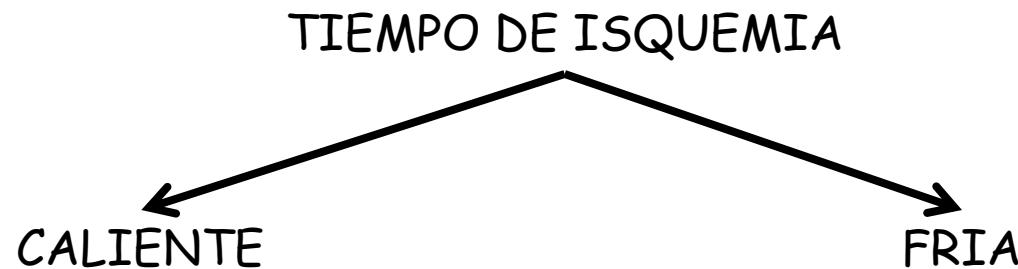
- Tiempo hasta el diagnóstico de muerte encefálica.
- Tiempo hasta la ablación.



# Factores que influyen en la sobrevida del injerto

## 3. Factores perioperatorios (IRI)

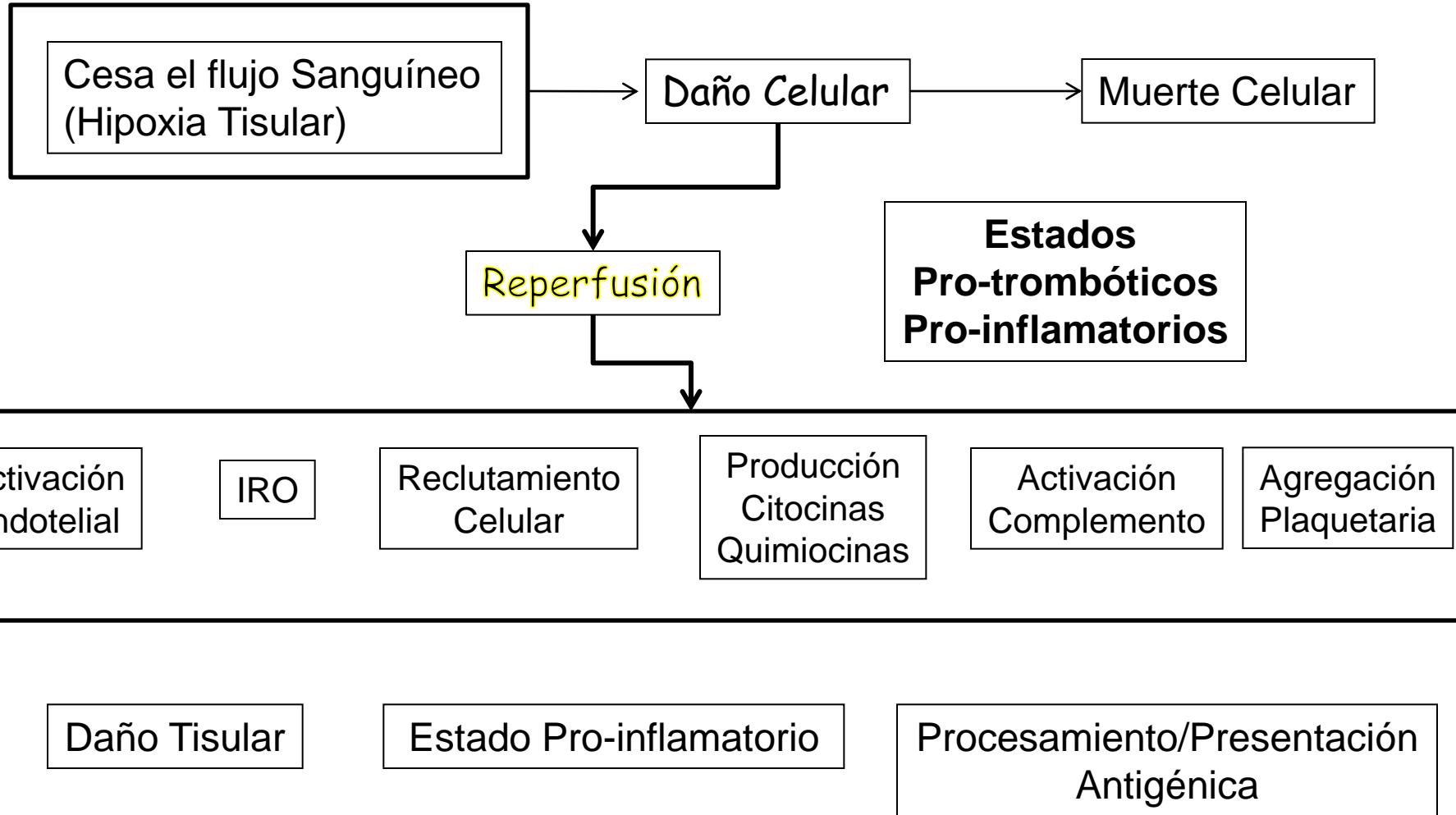
Factor determinante de los órganos a injertar



# **Daño por isquemia/reperfusión: 2 procesos**

- Isquemia: induce la necrosis celular con la consecuente liberación de DAMPs
- Reperfusión: motoriza una respuesta inflamatoria orquestada, en primer lugar, por el endotelio

# ISQUEMIA - REPERFUSIÓN



# Daño por isquemia reperfusión (IRI)

Daño inevitable

Ablación → Hipoxia

↓ATP, ↓ pH, Activación HIF → NFkB  
Desestabilización de iones  
Apoptosis/Necrosis

Implantación → Reperfusión → Lesiones mitocondriales



ROS

Daño de ADN

Peroxidación de lípidos  
Proteínas oxidadas  
→ Expresión de DAMPs  
→ Secreción de DAMPs  
→ Expresión de neoantígenos

Efectos citotóxicos :

Apoptosis  
Necrosis  
Liberación de DAMPs

D  
G  
F

Quimoquinas  
IL-8, IP-10, RANTES,  
MCP-1, MCP-4,  
MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$

Citoquinas  
proinflamatorias  
TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$

Endotelio activado  
por isquemia

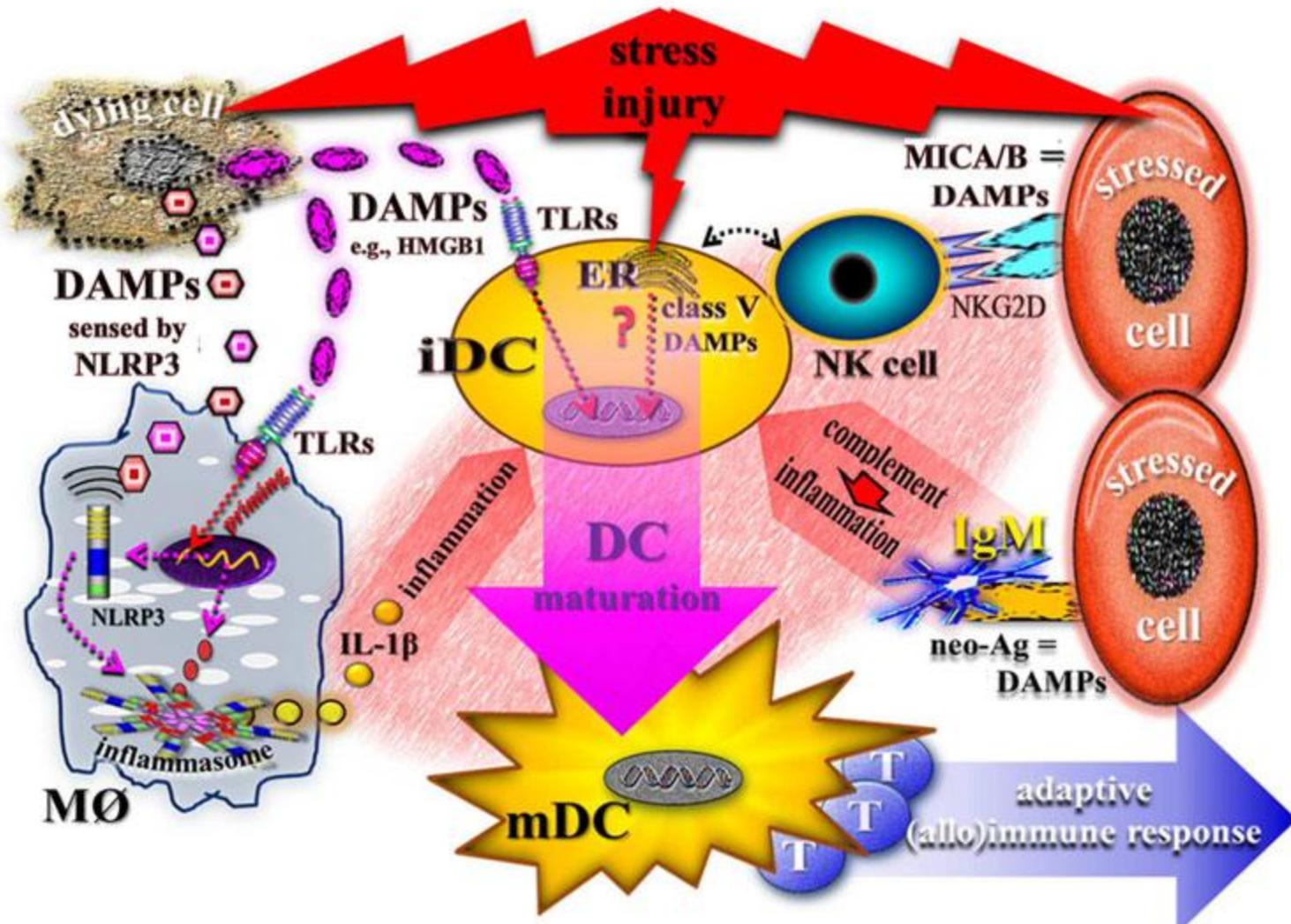
Moléculas de  
Adhesión  
ICAM-1, VCAM-1, CD40

DAMPs  
RRP (TLR)

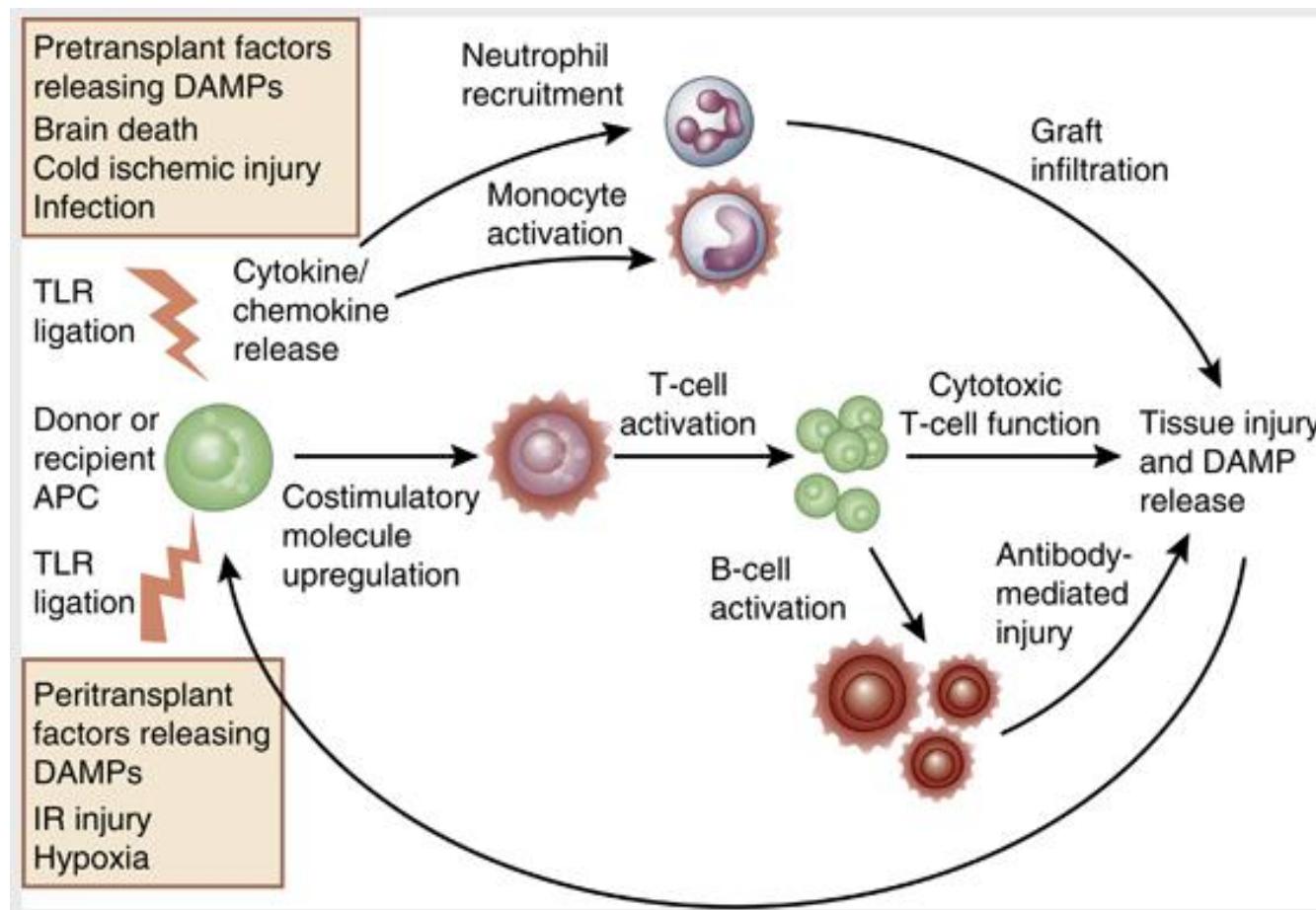


Maduración de CDs, reclutamiento de leucocitos,  
microentorno pro-inflamatorio y protrombótico

# ACTIVACION DE CELULAS DENDRITICAS POR DAMPS



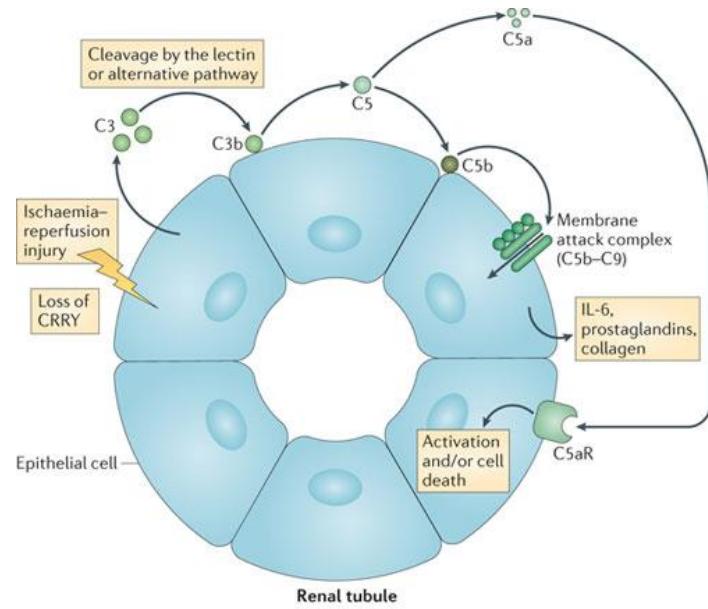
# TLR: amplificación de la respuesta



**Vías Aloinmunes activadas por TLR.** La injuria aguda por stress oxidativo (por muerte cerebral o isquemia) induce la liberación de DAMPs que activan TLR expresados por leucocitos, produciendo citoquinas y factores de crecimiento.

# El sistema del COMPLEMENTO participa también en la inducción de daño tisular asociado al fenómeno de isquemia-reperfusión

Los niveles de C3 “LOCAL” aumentan en función de la duración de la isquemia fría, y tienen su pico a las 48 h post-Tx



Nature Reviews | Immunology

El daño tisular es inducido merced a la actividad pro-inflamatoria de C5a y a la acción citotóxica ejercida de modo directo por el CAM

# Factores que influyen en la sobrevida del injerto

## 4. Factores intrínsecos del receptor

- Enfermedad de base (a veces hay recidiva)
- Edad del receptor
- Sensibilización
- Desarrollo de respuesta inmune *de novo*

# **Factores que influyen en la sobrevida del injerto**

## **5. Inmunosupresión**

Hay diferentes protocolos de inmunosupresión que varían según el riesgo inmunológico y el centro de trasplante

# Susceptibilidad de diferentes órganos sólidos al rechazo (inmunogenicidad)



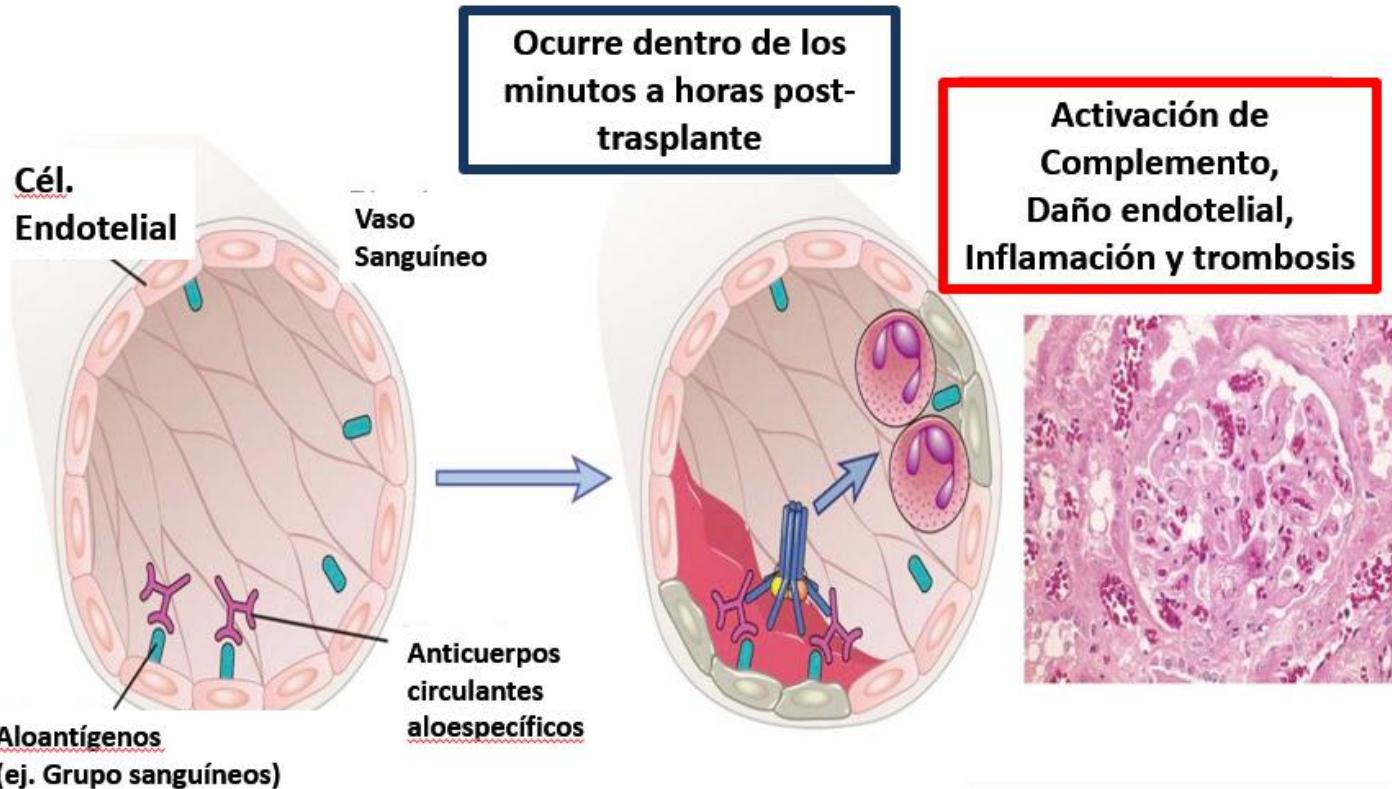
# ¿Cuál es el blanco de las células efectoras en los tejidos?

- HLA I y II: pueden ser los blancos de LT y Ac (pero el rechazo aún ocurre en ausencia de MHC)...
- Ag menores.
- Neo-antígenos.
- Ag secuestrados.

**Atendiendo al tiempo transcurrido desde la concreción del trasplante y a los mecanismos inmunes involucrados, el rechazo de un órgano transplantado puede clasificarse como:**

- **Rechazo hiperagudo humoral**
- **Rechazo agudo (celular y/o humoral)**
- **Rechazo crónico (celular y/o humoral)**

# Rechazo Hiperagudo Renal

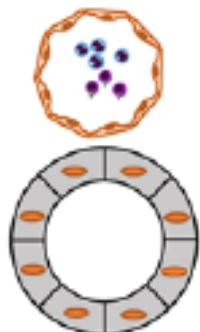


1. Aloanticuerpos preformados dirigidos contra antígenos ABO o moléculas del CMH expresados por el endotelio.
2. Activación del complemento.
3. Marginación y activación de neutrofилos.
4. Desarrollo de una respuesta inflamatoria y trombótica.
5. Oclusión del vaso.

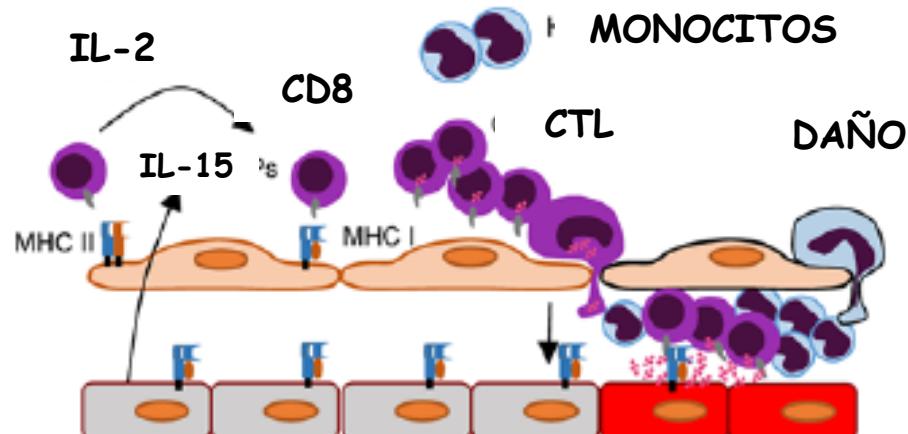
# Rechazo Agudo Renal

## RECHAZO AGUDO CELULAR

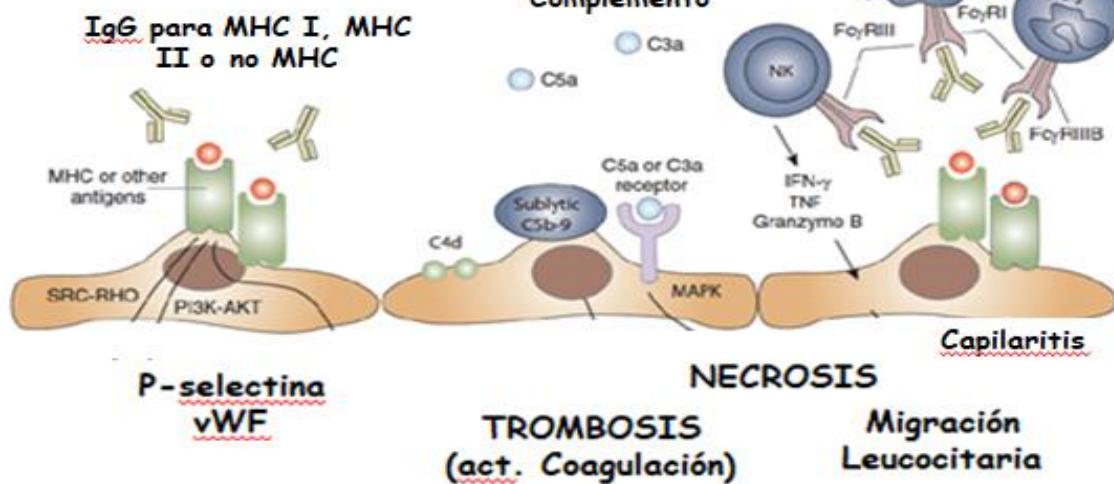
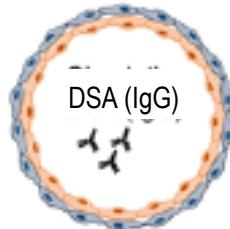
Vénulas post-capilares del injerto  
Parénquima del injerto



Linfocito T CD4 aloreactivo

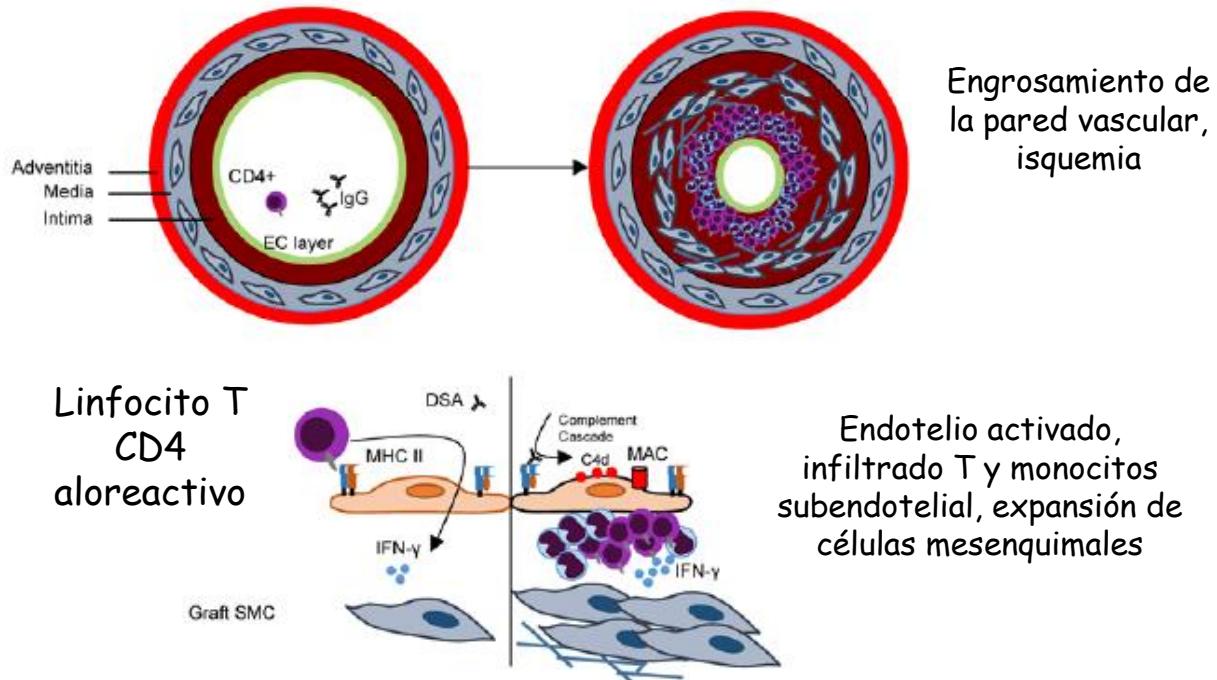


## RECHAZO AGUDO HUMORAL



# Rechazo Cronico Renal (enfermedad vascular del injerto)

Chronic Rejection



LT CD4 y CD8+ aloreactivos activados, en primer lugar, por vía indirecta.

Macrófagos: liberación de **factores pro-fibróticos**.

Aloanticuerpos.

Endotelitis y daño endotelial.

Engrosamiento de la íntima arterial por proliferación de células musculares, fibrosis concéntrica y formación de placas ateromatosas.

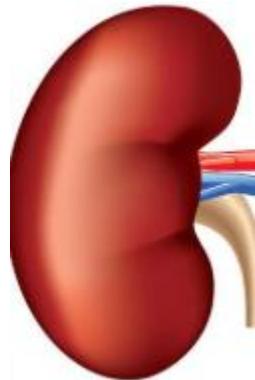
Engrosamiento progresivo de la pared arterial (vasculopatía del injerto)

# ¿Cómo evitamos el rechazo y el daño?

1. Tipificación.
2. Cross Match.
3. Inmunosupresión.

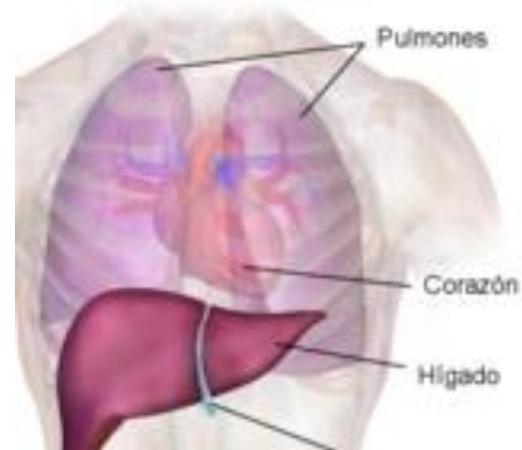
# Tipificación...¿siempre?

SI



¿Porque?

NO



¿Qué se tipifica?

HLA-A, -B y -DR

Compatibilidad ABO

¿Qué se valora y prioriza?

*Tamaño del órgano, grupo sanguíneo y serología*

Valorar la serología del Donante y Receptor  
(ej: donante positivo para CMV a receptor negativo para CMV)

*No es necesaria la compatibilidad absoluta  
¿Porqué?*

# Técnicas de tipificación de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA).

## Clasificación.

### A. Técnicas serológicas: basadas en el empleo de células viables

Microlinfocitotoxicidad en placas de Terasaki.

### B. Técnicas moleculares: basadas en el empleo de ADN de sangre o tejidos

SSP: PCR con cebadores específicos de secuencia.

SSOP: PCR con cebadores específicos de locus e hibridación con sondas específicas de alelos marcadas.

SBT: Secuenciación directa.

### C. Otras: RFLP, SSCP, Luminex.

# COMPATIBILIDAD ENTRE DONANTES Y RECEPTORES

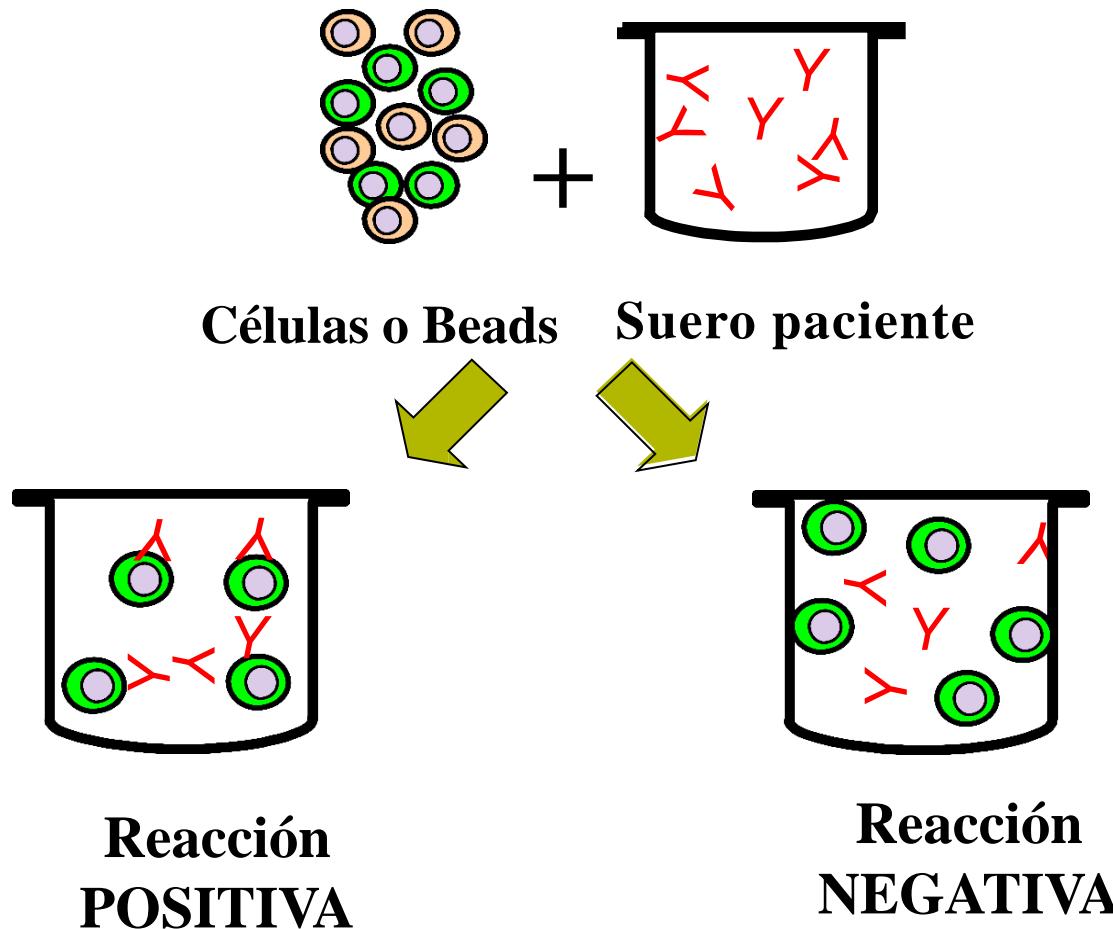
## Recomendaciones

- En todos los candidatos a la espera de un trasplante renal ha de determinarse el grupo sanguíneo ABO y los fenotipos HLA-A, B y DR.
- A fin de evitar un rechazo hiperagudo, debe efectuarse una prueba de histocompatibilidad de linfocitos antes de cada trasplante de riñón y de riñón/páncreas combinado

¿Cómo evitamos el rechazo  
hiperagudo?

# Detectando Ac anti HLA

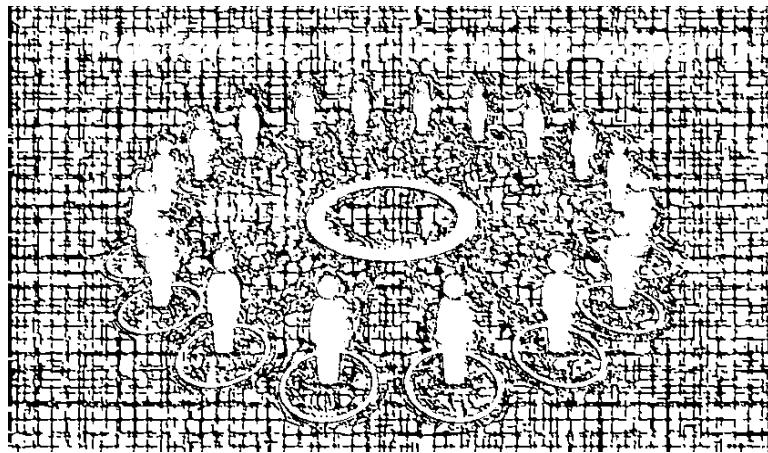
- Técnica: Cross-Match.



# Objetivos de la detección de anticuerpos anti HLA

- ¿Hay anticuerpos presentes?
  - Screening del suero/PRA
- ¿Los anticuerpos son clínicamente relevantes?
  - Especificidad y capacidad de fijar complemento

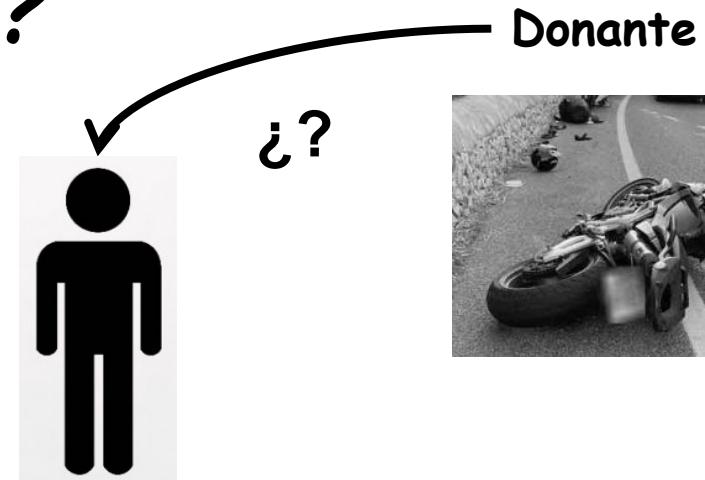
# ¿Cuando debe hacerse Cross Match?



**1) Paciente en lista de espera.**



*Cross-match final contra panel*

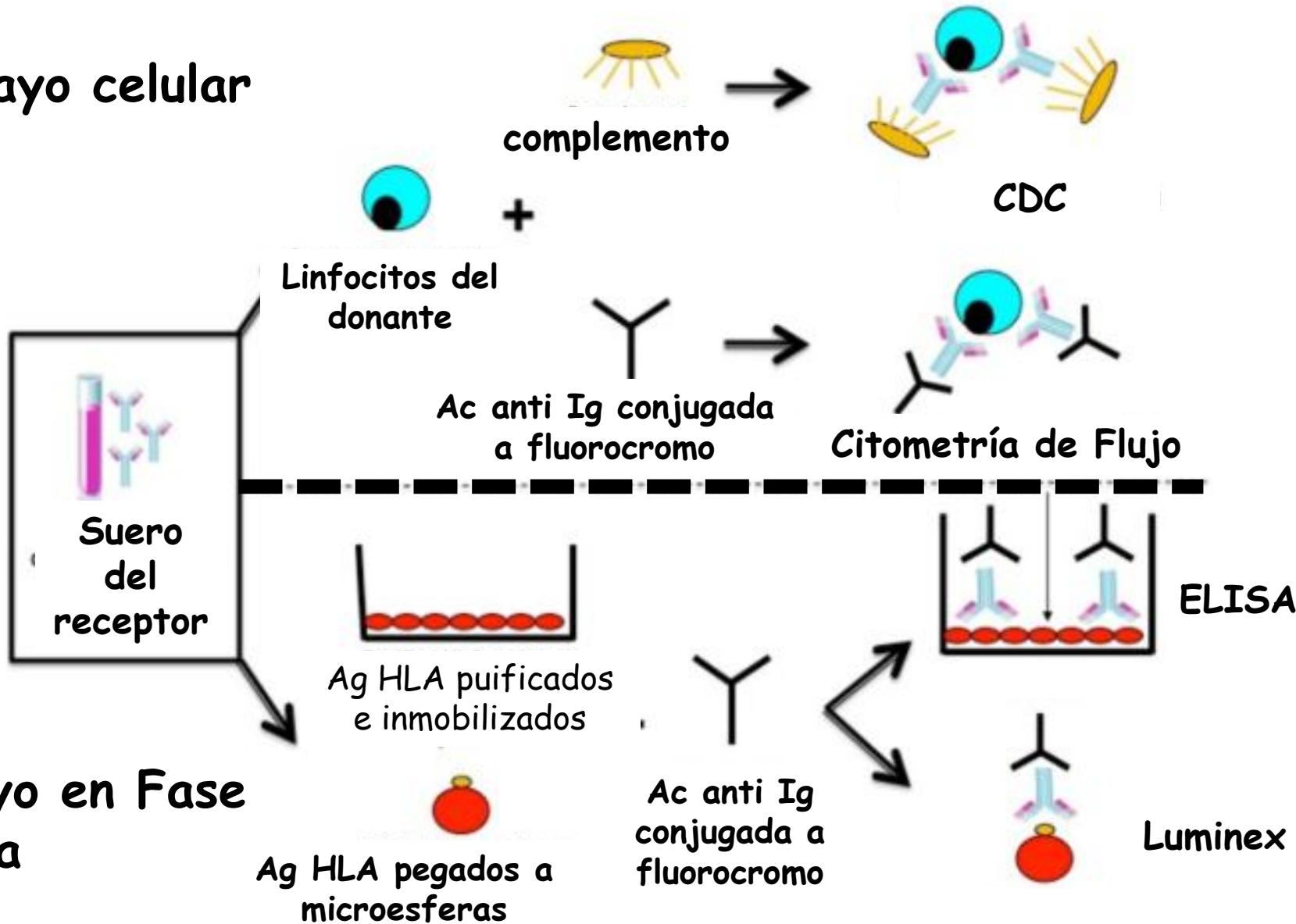


**2) Paciente en lista de espera al que se le asignó un posible donante.**



*Cross-match final contra dador*

# Ensayo celular



# Pre-sensibilización

- ¿Se valora siempre?...NO (sólo en Tx renal, por ahora...)
- ¿La presensibilización es una contraindicación absoluta para el trasplante?...NO (a veces, la necesidad clínica hace que se intente realizar el Tx, previo a una desensibilización con plasmaféresis, depleción de linfocitos B e inmunosupresión).

# Terapias de Desensibilización

- Plasmaféresis
- IVIG
- Rituximab (anti-CD20)

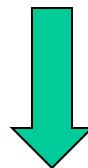
## ANTIGUO ESCENARIO

XM (+) —→ CONTRAINDICACION Tx

XM (-) —→ BAJO RIESGO

CAMBIO DE CONCEPTO

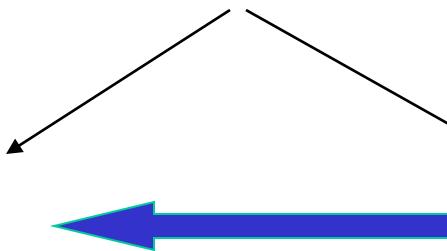
# DEFINIR RIESGO



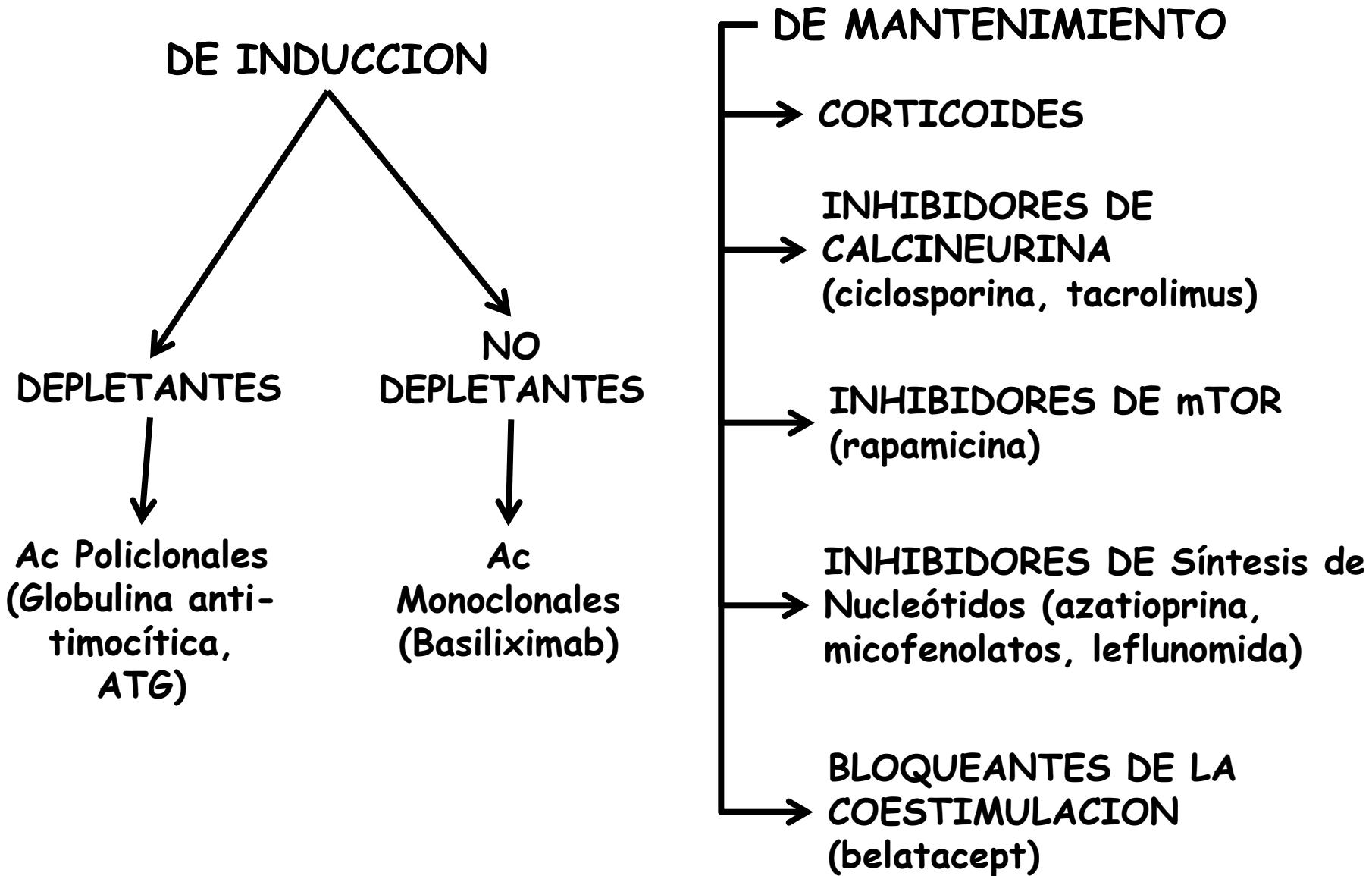
## TOMA DE DECISION

EXITO

FRACASO



# CLASIFICACION DE LOS INMUNOSUPRESORES



# **LEY 27.447**

**TRASPLANTE DE ORGANOS, TEJIDOS Y CELULAS**

**3 de agosto de 2018**

**✓ Consentimiento presunto**

# **TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH)**

## **Objetivos del TCPH.**

Proveer células progenitoras hematopoyéticas (CPH) como tratamiento para diversas patologías, tales como fallos medulares y metabólicos, inmunodeficiencias, ciertos tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas, entre otras.

# Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH)

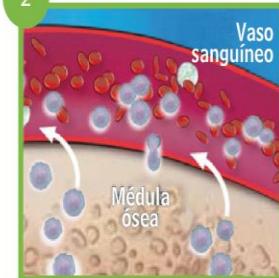
- Células CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup> y negativas para la expresión de los marcadores propios a los diferentes linajes hematopoyéticos.
- Representan el 1% de las células de la médula ósea y del 0,1 al 0,01% de los leucocitos totales en sangre periférica.
- Pueden obtenerse de cordón umbilical, médula ósea o sangre periférica (donantes pre-tratados con agentes que las movilizan hacia la circulación)

## 1 Inyecciones



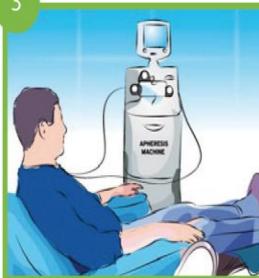
Inyecciones de agentes de movilización

## 2 Movilización



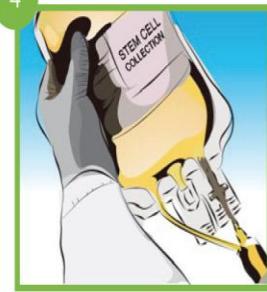
Las células madre son estimuladas a pasar al torrente sanguíneo desde el espacio de la médula ósea

## 3 Extracción



Recogida de las células madre movilizadas desde la sangre utilizando una máquina de aferesis

## Preparación para conservación



Las células madre recogidas se conservan en bolsas de infusión

## 5 Crioconservación



Congelación de las células madre para su utilización después de completar el régimen de preparación

## 6 Quimioterapia o radioterapia

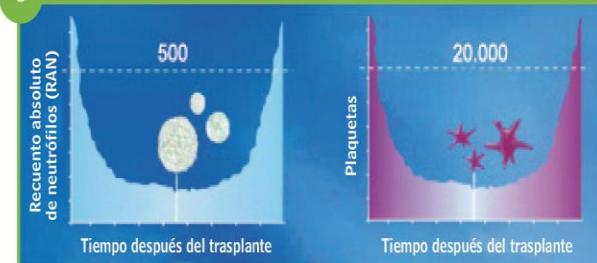


Administración del régimen preparatorio previsto para destruir cualquier célula cancerosa remanente y dejar sitio para que vivan las nuevas células

## 7 Trasplante de células madre



## 8 Arraigo y recuperación



Monitoreo del *engraftment* en el paciente transplantado (prendimiento del trasplante)

# Esquema general del

## proceso de TCPH obtenidas de sangre periférica.

Tomado de “Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados” European Group of Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)

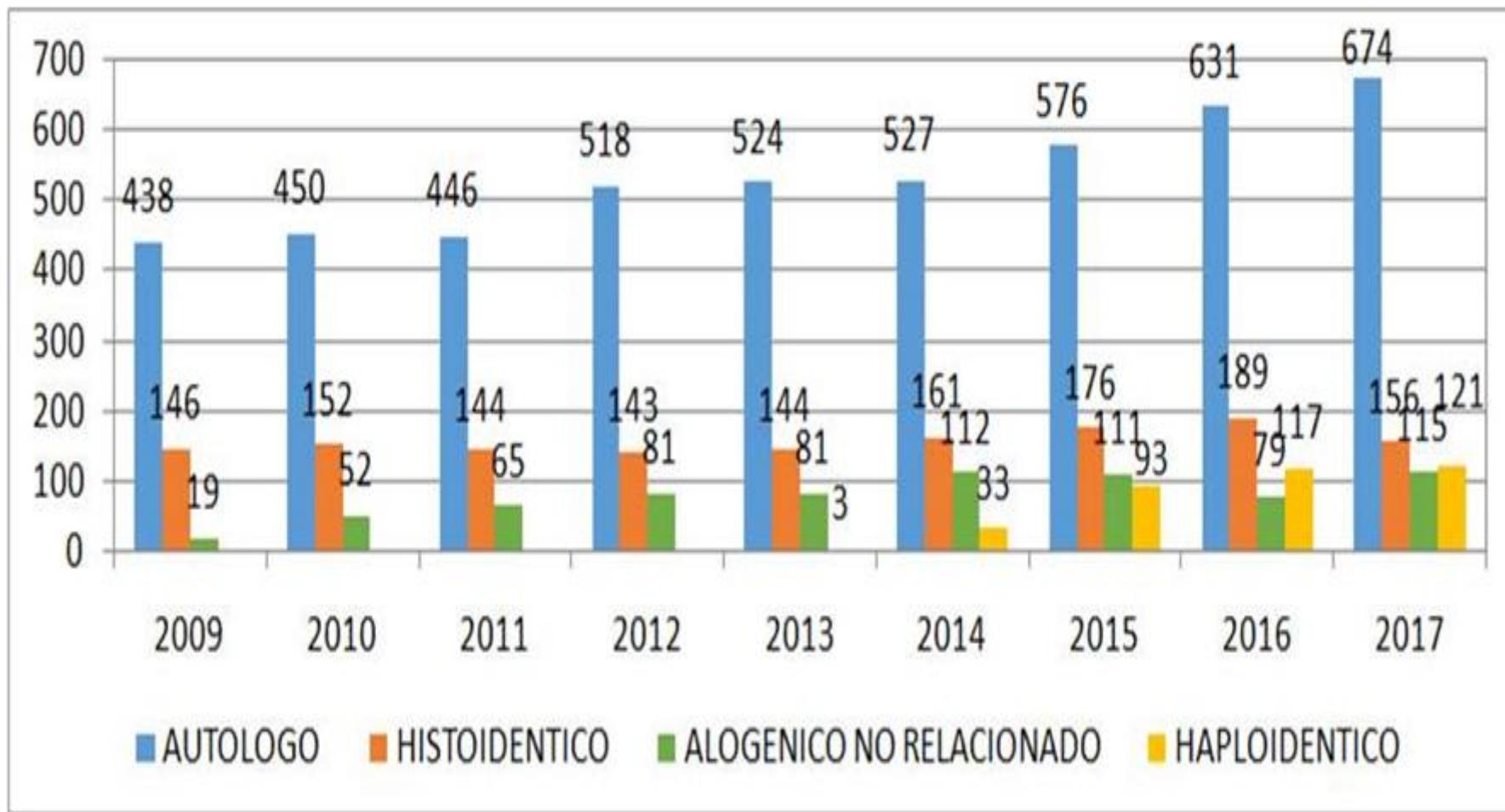
- Al ser transferidas por vía parenteral las CPH se asientan en la médula ósea.
- En pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia mieloablativa, la administración de CPH es capaz de regenerar un sistema hematopoyético completo que incluye glóbulos rojos, plaquetas, leucocitos, macrófagos alveolares (pulmón), células de Kupffer (hígado), microglía (SNC), osteoclastos (hueso) y células de Langerhans (piel).

# Tipos de TCPH

Según el tipo de donante	
AUTÓLOGO	Las CPH son del propio paciente, obtenidas antes de administrar altas dosis de quimio/radioterapia.
SINGENEICO	Realizado con hermanos gemelos univitelinos.
ALOGÉNICO	Distinto a un gemelo univitelino <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Donante RELACIONADO HISTOIDÉNTICO.</b></li><li>• <b>Donante RELACIONADO HAPLOIDÉNTICO.</b></li><li>• <b>Donante NO RELACIONADO</b> (obtenido a partir de los distintos registros internacionales; puede ser histoidéntico, haploidéntico)</li></ul>
Según la fuente de CPH	
	MÉDULA ÓSEA
	SANGRE PERIFÉRICA
	CORDÓN UMBILICAL

Tomado de “Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Capítulo: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas”.  
[http://www.sah.org.ar/guias\\_hematolo\\_2019.asp](http://www.sah.org.ar/guias_hematolo_2019.asp)

## Actividad del TCPH en Argentina desde el año 2009 hasta el año 2017



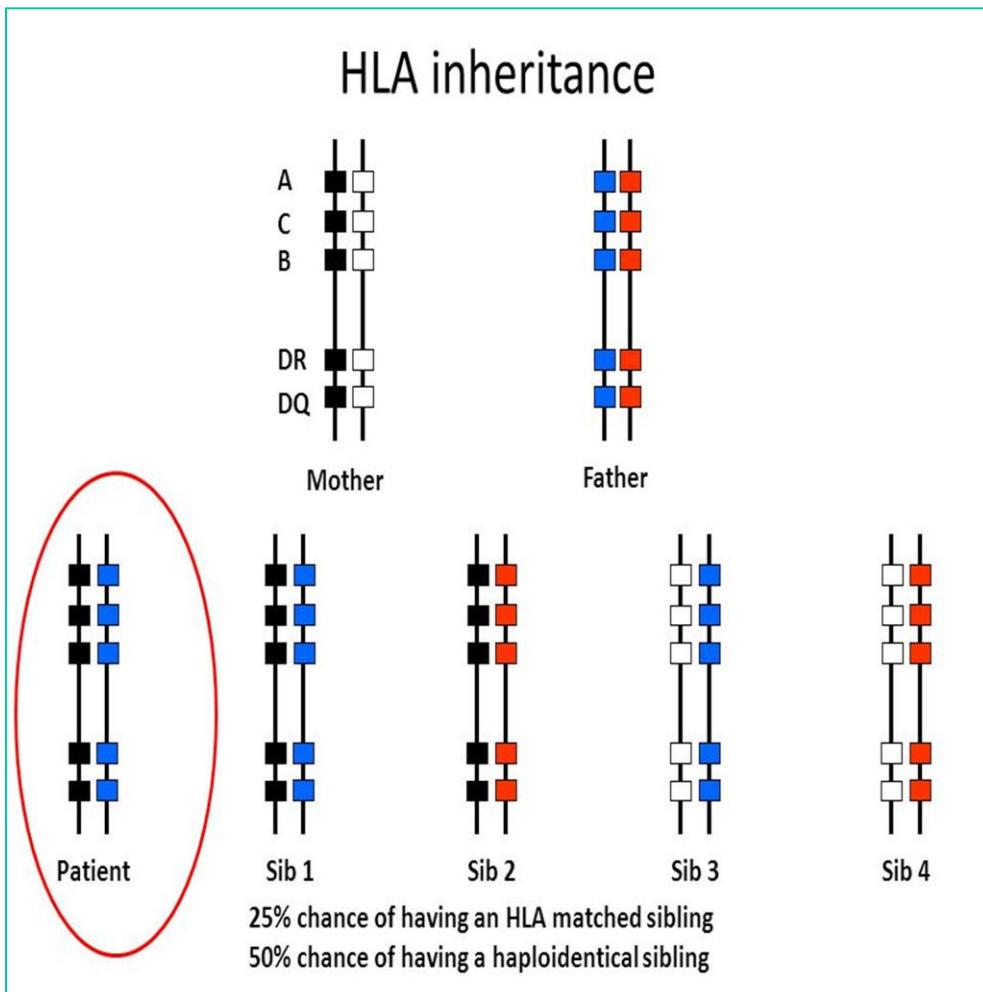
Tomado de la Tesis Doctoral del Dr. Mariano Berro, Hospital Austral.

# TCPH autólogo.

- Es el más simple de todos los TCPH.
- Se realiza en pacientes portadores de patologías quimiosensibles.
- Los pacientes son sometidos a altas dosis de quimio-radioterapia mieloablativa y, a fin de evitar la aplasia sostenida, reciben sus propias CPH para lograr la recuperación hematopoyética.

# Para los trasplantes alogénicos es necesario realizar estudios de

## Tipificación de las moléculas HLA del donante y receptor



- Técnicas serológicas (baja resolución).
- En la actualidad la **tipificación se realiza utilizando técnicas de Biología Molecular** en la que se estudian los genes del individuo. Existen **técnicas de resolución intermedia** (para la mayoría de los casos de trasplantes relacionados) o **técnicas de alta resolución** (para trasplantes no relacionados).

# Conceptos a tener en cuenta cuando hablamos de TCPH

1. **Rechazo del trasplante.**
2. ***Engraftment* del trasplante.**
3. **Enfermedad de injerto contra huésped (EICH o GVHD, por sus siglas en inglés).**
4. **Injerto contra leucemia (ICL o GVL, por sus siglas en inglés).**
5. **Preacondicionamiento del paciente y regímenes de inmunosupresión.**
6. **Infecciones en el paciente trasplantado.**

## 1. RECHAZO del trasplante

- Es una complicación de los trasplantes alogénicos.
- De acuerdo al momento de aparición recibe el nombre de:
  - **Falla primaria del injerto:** no se detecta la presencia de neutrófilos circulantes (no hubo engraftment).
  - **Falla secundaria del injerto:** si bien existe un *engraftment* inicial, este luego pierde su función y se acompaña de citopenias severas con médula ósea aplásica.
- Su incidencia es del 4-20% para los trasplantes histoidénticos.
- Esta situación sólo puede resolverse mediante un re-trasplante.

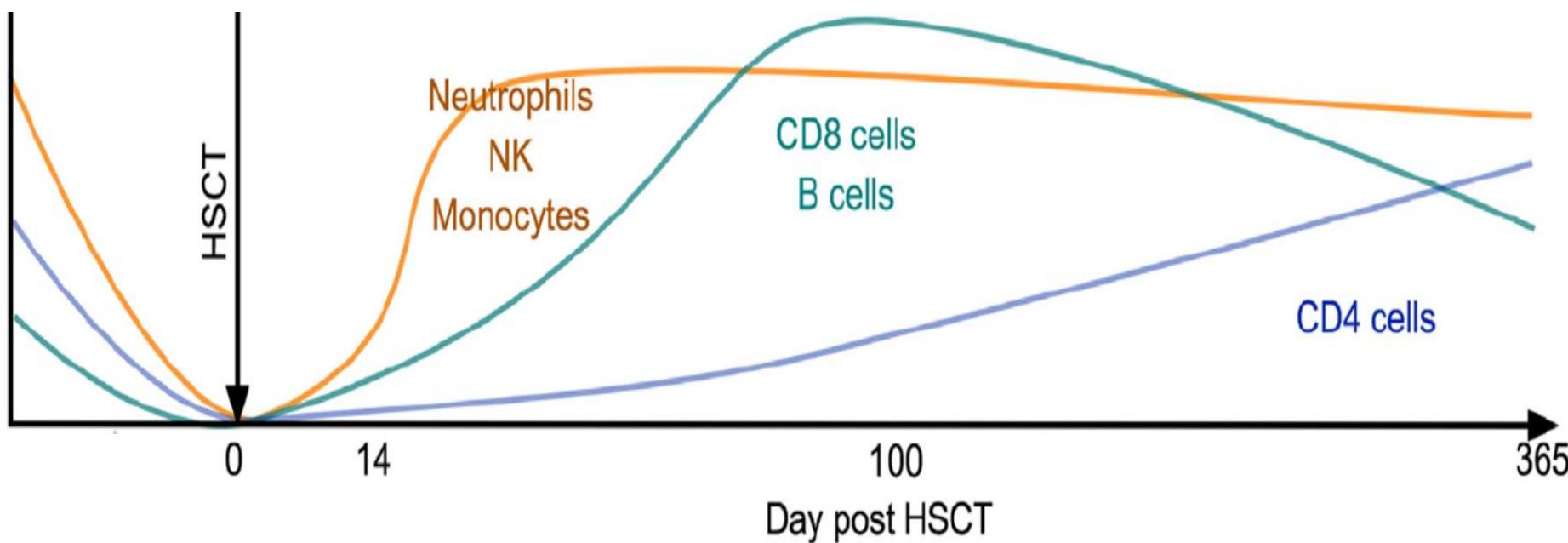
## 2. ENGRAFMENT del trasplante

- Una vez administradas en el paciente, las CPH se asientan en la médula ósea y las progenies comienzan a desarrollarse.
- Para los trasplantes alogénicos, a fin de determinar si las células circulantes en el paciente transplantado son del paciente, del donante o de ambos, se realiza el

### ESTUDIO de QUIMERISMO post TCPH

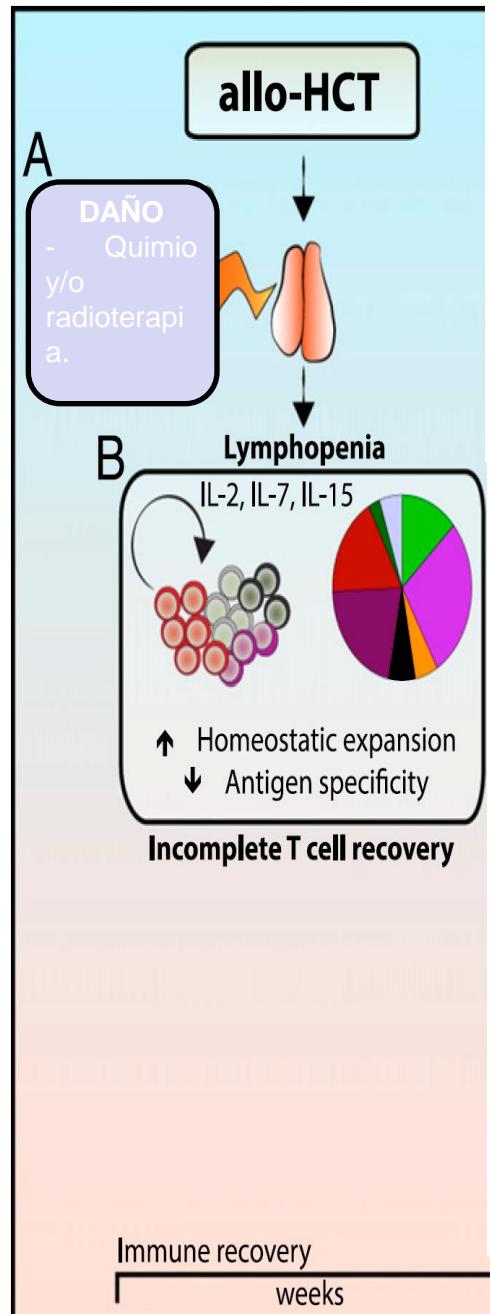
- ✓ El objetivo del estudio de quimerismo es detectar el origen (propio, del donante o mixto) de las células circulantes en una muestra de sangre periférica post trasplante del paciente.
- ✓ Se analizan regiones polimórficas del ADN.
- ✓ Se necesita una muestra del donante, una muestra pre-trasplante del paciente y la muestra de control de seguimiento post-trasplante.

- El éxito en el *engraftment* y la aparición de las distintas progenies dependen de numerosas variables entre las cuales se incluyen la edad del paciente, el tipo de trasplante (autólogo, alogénico, relacionado, no-relacionado), la fuente de CPH, el régimen de preacondicionamiento e inmunosupresión, entre otros.



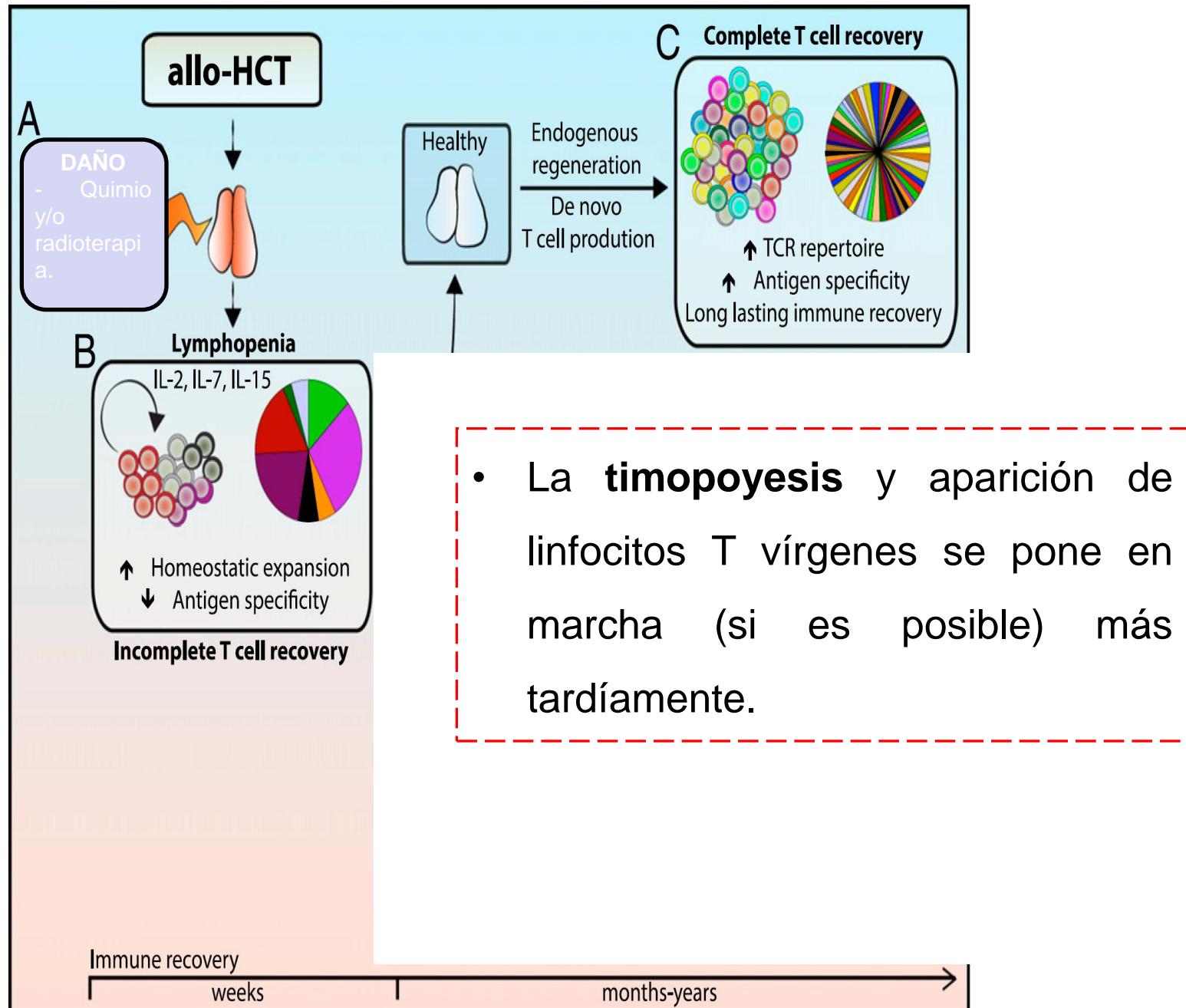
Modificado de Front Immunol. 2018 Jul 26;9:1672.

**¿Cómo es la recuperación de los  
linfocitos T post TCPH?**



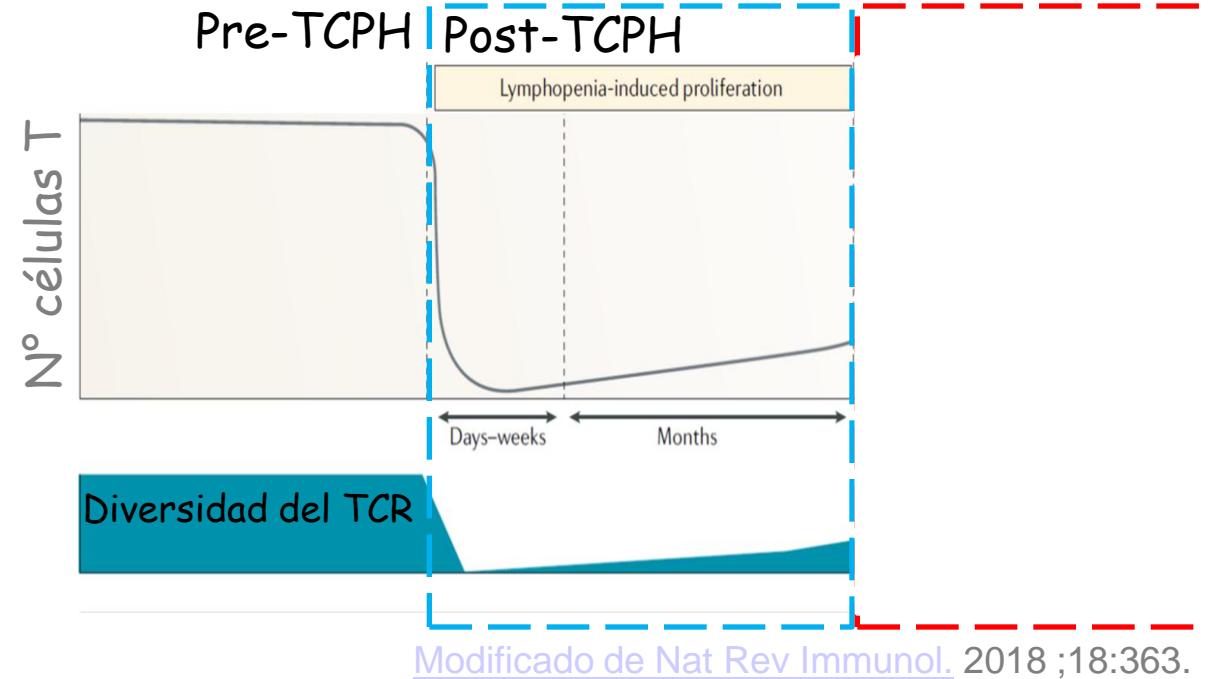
## La recuperación de los linfocitos T post-TCPH ocurre a través de dos vías

- Los primeros linfocitos T que se encuentran en circulación post TCPH provienen principalmente de la **vía timo independiente** (proliferación de linfocitos T maduros del injerto y/o del huesped).

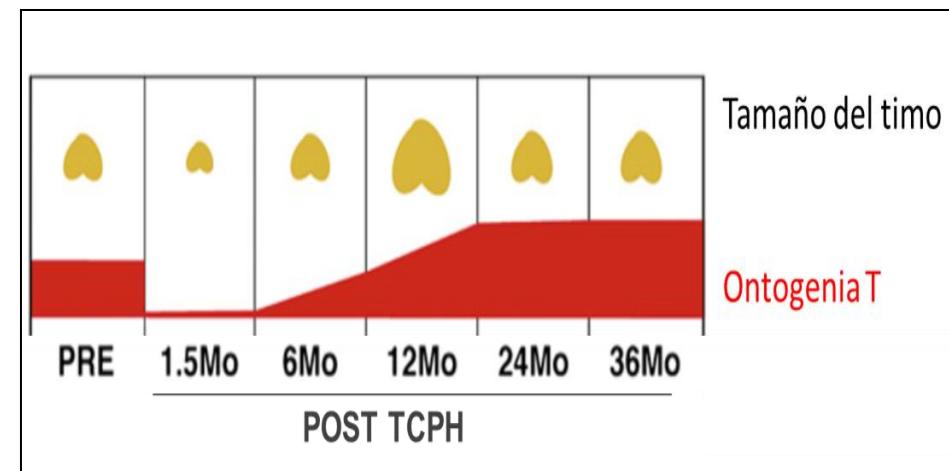


# Recuperación de los linfocitos T

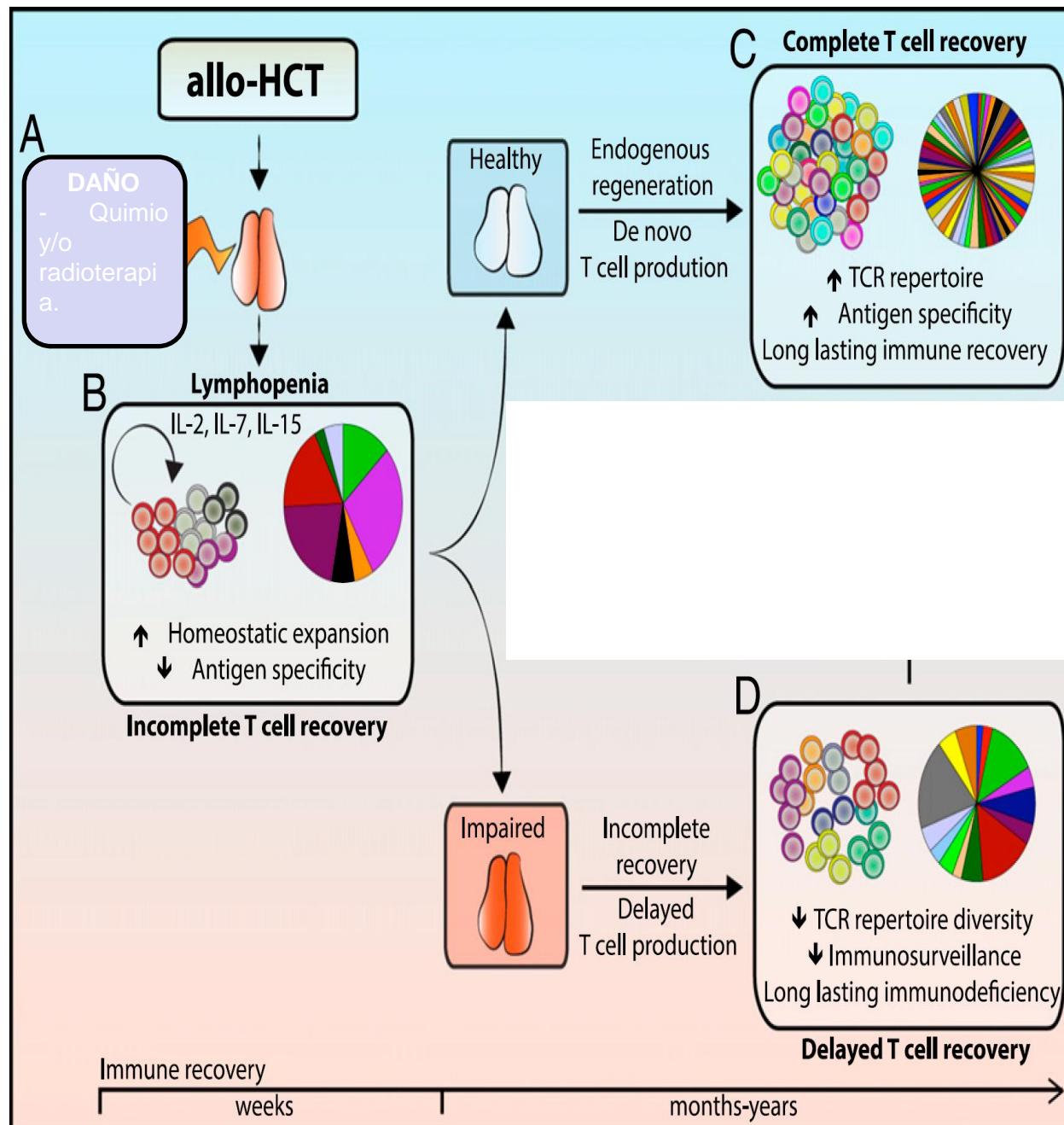
- Los primeros linfocitos T que se encuentran en circulación post TCPH provienen principalmente de la **vía timo independiente** (proliferación de linfocitos T maduros del injerto y/o del dador).



- La **timopoyesis** y aparición de linfocitos T vírgenes se pone en marcha (si es posible) más tardíamente.



Modificado de Biol Blood Marrow Transplant 16:S133-S137, 2010

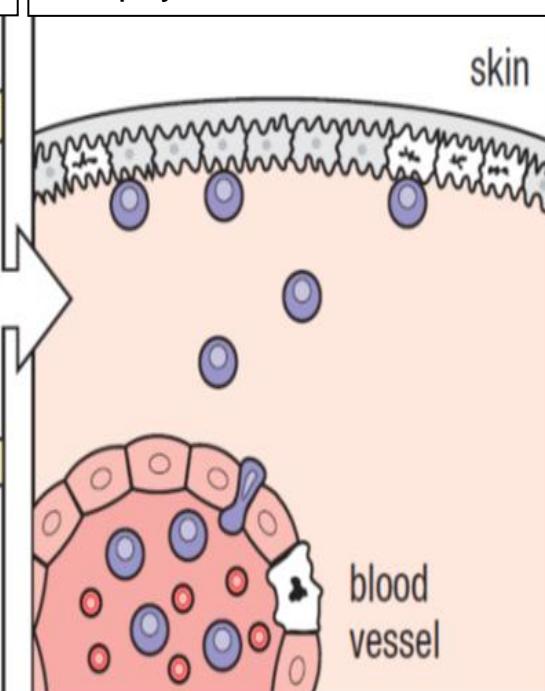
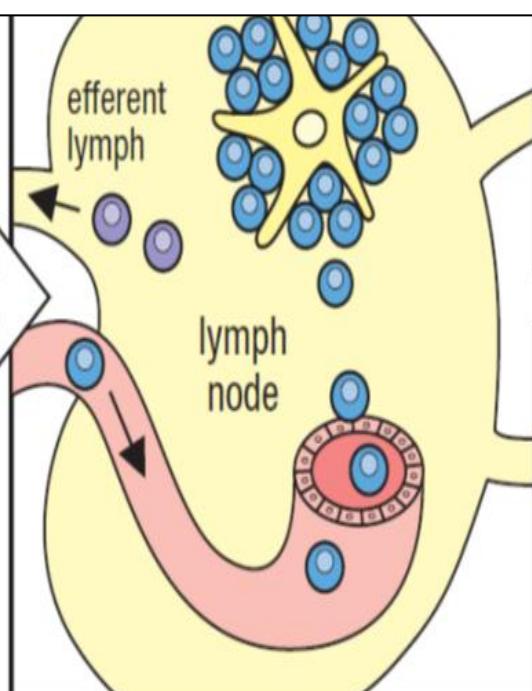
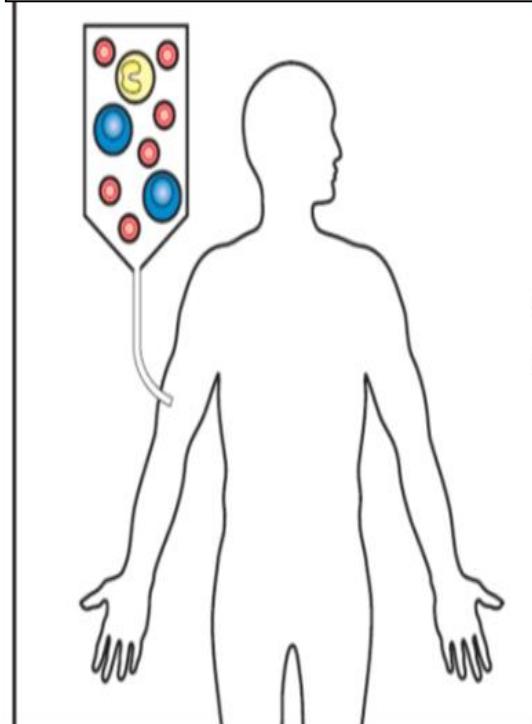


### 3. Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH o GVHD)

La enfermedad de injerto contra huésped se produce por la presencia de células T maduras y células T de memoria del donante presentes en el injerto.

Las células T aloreactivas del donante reconocen las moléculas HLA diferentes del receptor en los órganos linfáticos secundarios, se activan, proliferan y se diferencian a células T efectoras.

Los principales órganos del huésped que son dañados por las células T efectoras aloreactivas son la piel, el intestino y el hígado. También se daña el timo lo cual puede dificultar la timopoyesis.



**EICH Aguda:** Inflamación sistémica por citoquinas proinflamatorias, rash (piel), colestasis (hígado), diarrea (tracto gastrointestinal)

**EICH Crónica:** piel (esclerodema), pulmón (bronquiolitis obliterativa), articulaciones, hígado (colestasis), mucosas (Lichen planus)

## 4. Injerto Contra Leucemia (ICL o GVL)

- La presencia de linfocitos T maduros en el TCPH alogénico permite que estas células reconozcan aloantígenos en las células leucémicas residuales, eliminándolas.
- Este efecto es de crucial importancia a fin de erradicar la leucemia en el paciente trasplantado.
- Los linfocitos T vírgenes del dador post- timopoyesis son tolerantes para los aloantígenos y no pueden mediar el efecto de ICL.
- La infusión de linfocitos del dador (DLI por sus siglas en inglés) le ofrece al paciente linfocitos T del dador, capaces de reconocer los aloantígenos presentes en las células tumorales.

## 5. Pre-acondicionamiento del paciente y regímenes de inmunosupresión

- **Trasplante autólogo:**

Es precedido por altas dosis de quimio/radioterapia mieloablativas, ya que el acondicionamiento es la única herramienta anti-tumoral en este escenario.

- **Trasplante alogénico:**
  - El pre-acondicionamiento puede ser **mieloablativo** o **no-mieloablativo**.
  - Los esquemas inmunosupresores suelen inhibir a la calcineurina, impidiendo la activación de las células T.

### Prevención de la EICH:

- Para los trasplantes no-relacionados, se pueden depletar las células T *in vitro* o *in vivo*, a fin de prevenir la EICH. Sin embargo, esto se asocia con menor *engraftment* y menor efecto ICL.
- Para los trasplantes haploidénticos, hoy en día se administra post trasplante ciclofosfamida a fin de eliminar *in vivo* a las células aloreactivas que proliferan activamente.

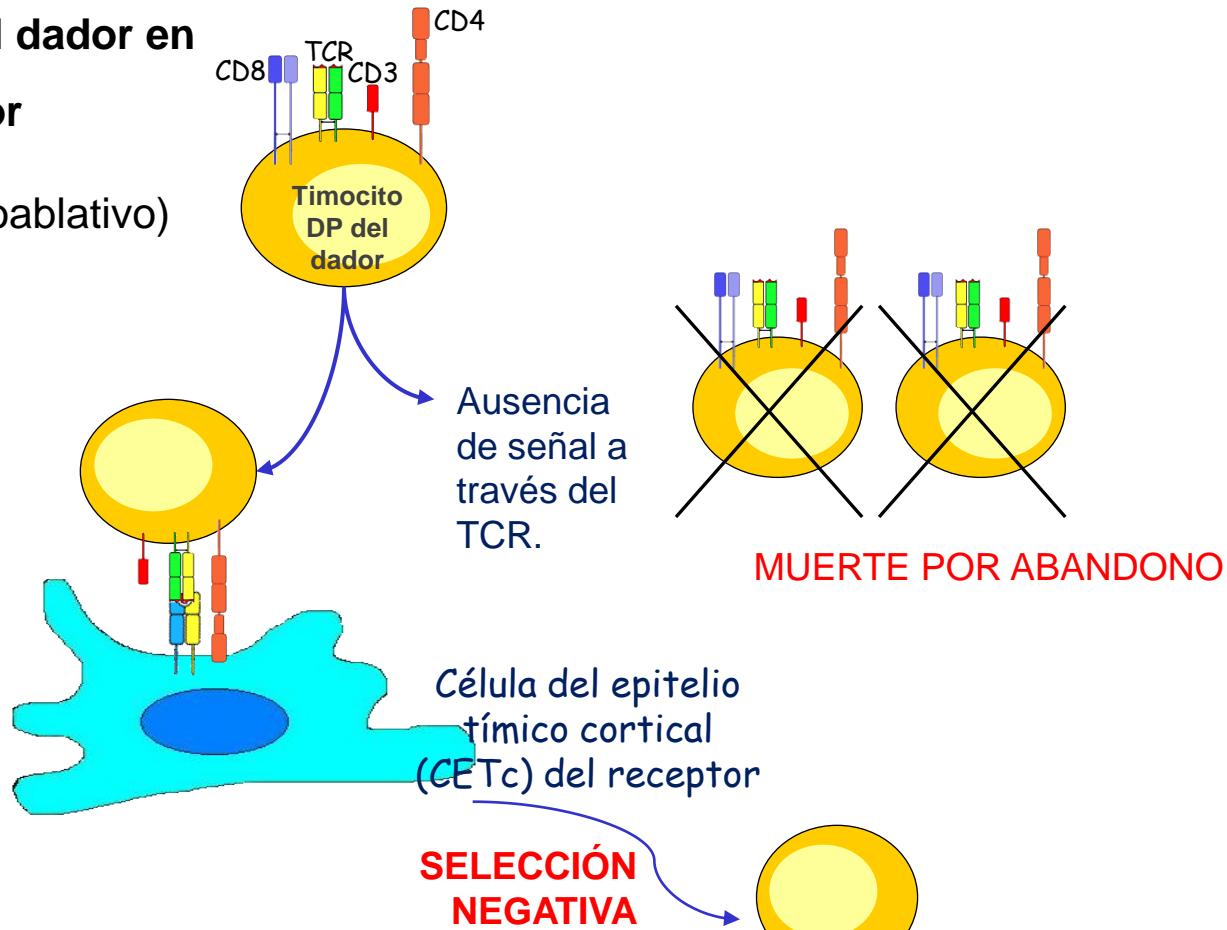
## 6. Infecciones en el paciente transplantado

- Previo al *engraftment* las infecciones más prevalentes son las bacterianas.
- Una vez iniciada la recuperación hematopoyética se agrega el riesgo de infecciones virales y fúngicas.
- En los trasplante alogénicos donde se desarrolle EICH que se deba ser tratada con altas dosis de esteroides, estos riesgos pueden sostenerse más allá de los primeros 3 meses.

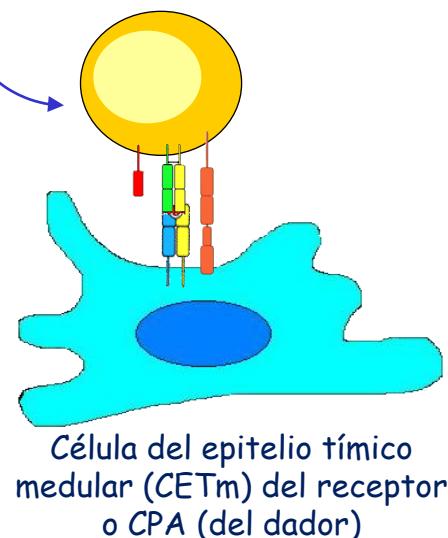
# Ontogenia de timocitos del dador en el timo del receptor

(pre-acondicionamiento mieloablativo)

## SELECCIÓN POSITIVA



- Emigran del timo linfocitos T simples positivos del dador tolerantes a las diferencias en los alelos HLA del receptor.
- Aquellos pacientes que logran un buen *engraftment*, recuperan la timopoyesis y alcanzan quimerismo completo, con el correr de los meses pueden suspender la terapia inmunosupresora.



**Ser donante de CPH  
es un acto voluntario,  
libre,  
gratuito y  
solidario**



<https://www.incucai.gov.ar/index.php/institucional/lineamientos-estrategicos/20-lineas-de-accion/66-registro-nacional-de-donantes-de-cph>

## **El acto de donación de CPH consta de dos instancias: la inscripción y la donación.**

- 1. La inscripción** de los donantes se realiza en los Centros de Donación permanentes habilitados en los Servicios de Hemoterapia y Bancos de Sangre de todo el país.  
<https://www.argentina.gob.ar/donar-medula/donde>
2. Para inscribirse como donante hay que donar sangre normalmente (450 ml) y firmar un consentimiento informado que autoriza a estudiar el código genético (HLA) de las células.
3. La sangre es analizada para descartar enfermedades infectocontagiosas.
4. Los datos genéticos son confidenciales y anónimos, ingresan a la base de datos informatizada del Registro bajo código de barras.
5. Cuando un paciente necesita un trasplante de médula ósea y existe un inscripto con datos genéticos idénticos, el Registro lo llama para confirmar su decisión. Si el donante confirma su voluntad, el Registro coordina el encuentro con el equipo médico. La donación no es inmediata.
- 6. El equipo médico analiza el estado de salud del donante y el Registro le informa los pasos a seguir para donar sus células.**
- 7. Se realiza la extracción de células utilizando la técnica elegida por el donante.**
- 8. Las células extraídas son enviadas al lugar donde se encuentra el paciente y se realiza el trasplante que le permitirá seguir viviendo y reintegrarse sano a la sociedad.**

## **¿Dónde se puede obtener más información sobre el tema?**

<https://www.argentina.gob.ar/donar-medula>  
[www.marrow.org](http://www.marrow.org)  
[www.fcarreras.es](http://www.fcarreras.es)

*Gracias*