



UNIVERSIDAD DE  
**Ciencias Médicas**  
*"Dr. Raúl Dorticós Torrado"*

## TOLERANCIA INMUNOLÓGICA Y SU APLICACIÓN EN LOS TRASPLANTES

### **Autores:**

Amanda Avello Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3336-6450>  
Daniela Dueñas Bermúdez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4497-5112>  
Rachel Benítez Cabrera<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1877-2936>

### **Tutores:**

Dra. Cynthia Olivia Morales Pérez<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8961-6439> Dra.  
Mabel Anay Rodríguez Monteagudo<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8681-6083>

### **Asesor:**

Msc. Jorge Osmani Dueñas Figueredo<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3694-5463>

<sup>1</sup>2do Año de Medicina. Alumna Ayudante en Microbiología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Ciencias Médicas "Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos, Cuba.  
Correo: [amandaavello01@gmail.com](mailto:amandaavello01@gmail.com)

<sup>2</sup>2do Año de Medicina. Alumna Ayudante en Medicina Intensiva y de Emergencia. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Ciencias Médicas "Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos, Cuba.

<sup>3</sup>2do Año de Medicina. Alumna Ayudante en Idioma Extranjero. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Ciencias Médicas "Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos, Cuba.

<sup>4</sup>Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Ciencias Médicas "Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos, Cuba.

<sup>5</sup>Especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesora Instructora. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos; Policlínico Área II, municipio de Cienfuegos, Cuba.

<sup>6</sup>Profesor Asistente del Departamento de Psicología. Centro de Capacitación del Ministerio de Turismo. Cienfuegos, Cuba. Universidad de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba.

## RESUMEN

**Introducción:** los trasplantes representan la mejor opción terapéutica para muchos pacientes, y uno de los problemas fundamentales asociados a dicho procedimiento es la necesidad de inmunosupresión, terapia que puede ser eliminada con la inducción de tolerancia inmunológica al injerto.

**Objetivo:** describir los mecanismos fisiológicos de tolerancia inmunológica y su relación con las terapias empleadas para evitar el rechazo de los trasplantes.

**Método:** se revisaron un total de 27 fuentes bibliográficas, la mayoría artículos científicos originales y de revisión, localizadas principalmente a través de las bases PubMed/Medline, Scielo y el motor de búsqueda Google Scholar.

**Desarrollo:** las principales terapias de inducción de tolerancia a trasplantes se han basado en los mecanismos de tolerancia centrales, habiéndose logrado inducir quimerismo mixto en receptores humanos de trasplantes combinados de riñón y médula ósea, lo que evita el rechazo. Las terapias celulares en estudio constituyen una alternativa a los tratamientos invasivos.

**Conclusiones:** la perspectiva del quimerismo requiere mejorar su consistencia y seguridad para poder llevarla a un mayor rango de receptores de trasplantes. Por su parte, las terapias celulares, aún con éxitos clínicos sorprendentes, no resultan aptas todavía para una aplicación general.

**Palabras clave:** quimerismo; respuesta inmune; tolerancia inmunológica; trasplante.

## ABSTRACT

**Introduction:** transplants represent the best therapeutic option for many patients, and one of the fundamental problems associated with this procedure is the need for immunosuppression, a therapy that can be eliminated with the induction of immune tolerance to the graft.

**Objective:** to describe the physiological mechanisms of immunological tolerance and their relationship with the therapies used to avoid transplant rejection.

**Method:** a total of 27 bibliographic sources were reviewed, most of them original articles and reviews, located mainly through the PubMed / Medline, Scielo databases and the Google Scholar search engine.

**Development:** the main transplant tolerance induction therapies have been based on central tolerance mechanisms, having been able to induce mixed chimerism in human recipients of combined kidney and bone marrow transplants, which prevents rejection. The cell therapies under study are an alternative to invasive treatments.

**Conclusions:** chimerism approaches will need to improve its consistency and safety to be extended to a wider range of transplant recipients. For their part, cell therapies, even with surprising clinical successes, are not yet suitable for general application.

**Key words:** chimerism; immune response; immune tolerance; transplantation.

## INTRODUCCIÓN

Los trasplantes representan la mejor opción terapéutica para muchos pacientes, no solo para patologías orgánicas sino como opciones reconstructivas. Según estadísticas de la Organización Mundial de Salud (OMS), cada año se realizan más de 100 000 trasplantes de órganos en el mundo, y se estima que más de 250 000 personas se encuentran actualmente en lista de espera para recibir todo tipo de órganos. <sup>(1)</sup> En Cuba, entre el 2014 y el 2018, un total de 2818 pacientes recibieron un trasplante de órganos o tejidos. <sup>(2)</sup>

Uno de los problemas fundamentales vinculados a los trasplantes es la necesidad de inmunosupresión de por vida para evitar el rechazo del injerto. Este requerimiento resulta en un riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares, diabetes, dislipidemia y neoplasias. Adicionalmente, el desarrollo de rechazo crónico no se previene consistentemente con los regímenes inmunosupresivos disponibles hasta el momento. <sup>(3)</sup>

<sup>4)</sup> La inducción de tolerancia inmunológica elimina las dificultades asociadas con la inmunosupresión.

El inicio de los estudios sobre tolerancia inmunológica se remonta a la década de 1940, con los descubrimientos del profesor Ray Owen, quien intuyó algún tipo de cambio adaptativo en el sistema inmune de gemelos fraternos de ganado vacuno, que los llevaba a desarrollar quimerismo de los hematíes. Burnet y Fenner reconstruyeron esas observaciones en su teoría “propio/no propio” de la formación de anticuerpos, y usaron el término “tolerancia” para explicar los datos de Owen. Estas y otras observaciones incitaron a Peter Medawar a explorar la posibilidad de que ese tipo de quimerismo pudiera

permitir la aceptación de injertos de piel del mismo donante del que se recibieron las células precursoras. <sup>(5-7)</sup> Todas estas investigaciones, pioneras en su área, contribuyeron al desarrollo del nuevo campo de la inmunología celular. <sup>(8)</sup>

Constituyendo un tema tan importante, se pretende crear una perspectiva general de lo más actual al respecto, que pueda servir de base a estudios posteriores, sobre todo en Cuba. Por tanto, el objetivo de este trabajo es describir los mecanismos fisiológicos de tolerancia inmunológica y su relación con las terapias empleadas para prevenir el rechazo de los trasplantes.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando como descriptores: “tolerancia inmunológica”, “respuesta inmune”, “trasplante” y “quimerismo”, en las bases de datos Scielo y Pubmed, así como el motor de búsqueda Google Scholar, para la localización de los artículos. Se tuvo en cuenta la literatura científica en inglés y español, preferiblemente con 5 años de actualización. Para seleccionar los artículos, se realizó una lectura crítica de los mismos, analizando la variabilidad, fiabilidad y validez de los resultados, seleccionándose finalmente 27 fuentes, entre artículos originales, artículos de revisión, registros estadísticos de salud y libros de Inmunología.

## **DESARROLLO**

### **Tolerancia inmunológica**

Una propiedad fundamental del sistema inmunitario es su capacidad para mediar la autodefensa frente a agresiones externas con la mínima cantidad de daño colateral para el organismo, para ello, éste sistema cuenta con múltiples mecanismos que permiten la destrucción y erradicación tanto de microorganismos como de sustancias tóxicas y alérgicas con las que estamos en contacto. La capacidad del sistema inmune para evitar la destrucción de los tejidos propios se conoce como autotolerancia.

La tolerancia inmunitaria puede ser definida como la ausencia específica de respuesta a un antígeno inducida por la exposición previa. Esta es una respuesta inmune, pues presenta todos los atributos de la respuesta inmune adquirida: especificidad, diferenciación clonal y memoria. <sup>(9, 10)</sup>

Ezekian B et al. <sup>(7)</sup> explican que la tolerancia inmunológica, en el ámbito de los trasplantes, implica el trasplante de un órgano donado hacia el que el receptor no dirige una respuesta inmune nociva. Esta indiferencia hacia el órgano donado ocurre en ausencia de inmunosupresión continua, por lo que el receptor retiene la habilidad de desencadenar una respuesta inmune normal contra otros antígenos foráneos, incluyendo infecciones.

### **Mecanismos de tolerancia inmunológica a antígenos propios**

La tolerancia es un fenómeno adquirido y es desencadenado desde la propia ontogenia de los linfocitos. El proceso de reordenamiento de genes permite la generación de un amplio repertorio de receptores a expensas de que se generen algunos receptores capaces de reconocer componentes propios. Para hacer frente a este problema, el sistema inmunitario ha desarrollado diversos mecanismos que evitan que se generen respuestas autodestructivas. <sup>(10)</sup>

Estos mecanismos pueden ser divididos en 2 categorías basadas en la localización anatómica donde ocurren. Los mecanismos de tolerancia central ocurren en los órganos linfoides primarios: el timo y la médula ósea. Los mecanismos de tolerancia periférica tienen lugar en los órganos linfoides secundarios (el bazo y los ganglios linfáticos) o en los tejidos en donde ocurren las respuestas inmunológicas (como el propio órgano donado). <sup>(7, 9, 10)</sup>

### **Mecanismos centrales**

Las células madre hematopoyéticas en la médula ósea se diferencian en progenitores linfoides. Aquellos destinados a convertirse en linfocitos B permanecen en la médula ósea, mientras que aquellos destinados a convertirse en linfocitos T migran hacia el timo para madurar completamente.

Delección clonal. La expresión en el timo de antígenos propios de determinados órganos, es muy importante en la selección y destrucción de linfocitos T con capacidad de reaccionar contra lo propio. En el proceso de delección clonal, una pequeña porción de las células pasa a formar parte de la respuesta inmune (2-5%), mientras la mayoría es eliminada. Esta selección intratímica es responsable de la tolerancia central y consta de dos procesos: selección positiva, donde los timocitos son expuestos a antígenos propios por células presentadores de antígenos (CPA), como células dendríticas (CD),

macrófagos y células tímicas epiteliales, y son seleccionados solo los timocitos cuyo receptor (TCR) reconoce moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o moléculas presentadoras de péptidos (MPP) tipos I y II asociado a dichos antígenos; y selección negativa, donde los timocitos que reaccionan de manera exagerada a los antígenos propios asociados a CMH expresados por las células epiteliales del timo, entran en apoptosis. Procesos semejantes ocurren para los linfocitos B en la médula ósea. (3, 9)

En células tanto B como T, la unión de Fas (un receptor de muerte, perteneciente a la familia del receptor del factor de necrosis tumoral o TNF) con FasL (su ligando) induce una muerte apoptótica rápida conocida como muerte celular inducida por activación. Los ratones que portan mutaciones desactivadoras en Fas o FasL desarrollan enfermedad autoinmunitaria en etapas tempranas de la vida. (7)

El trasplante de timo y el quimerismo de la médula ósea, que se abordarán más adelante, son formas de explotar este mecanismo para la inducción de tolerancia en receptores de trasplantes.

Edición del receptor. Algunas células, particularmente las células B en la médula ósea, pueden escapar a la delección clonal con este proceso, en el que los genes del receptor del antígeno son reordenados para desarrollar un nuevo receptor en la superficie que no responda a antígenos propios. Este proceso es común durante el desarrollo de los linfocitos B, pero no es importante en el caso de los T. (7, 9)

Supresión. Se trata de un mecanismo que funciona tanto de forma central como periférica, y es más conocido en los linfocitos T. Cuando algunas células T en maduración en el timo se encuentran con una señal moderadamente fuerte, pueden diferenciarse en células T reguladoras (Treg). Estas células reguladoras naturales pueden entonces migrar a la periferia y suprimir respuestas inmunes. (7, 9)

### **Mecanismos periféricos**

Anergia. Una respuesta linfocitaria normal requiere 3 señales: la señal 1, a través de su receptor de antígeno afín; la señal 2, a través de moléculas coestimuladoras y la señal 3, a través de citocinas que promueven la expansión del clon. La anergia es un estado de

hiporrespuesta inducida cuando la célula inmunitaria recibe una señal a través de su receptor de antígeno en ausencia de coestimulación o en presencia de señales inhibitorias. (3, 9, 10)

Una molécula importante en este mecanismo es la CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen), que compete con CD28 por la unión a moléculas contraparte ubicadas en la superficie de las CPA. Cuando la expresión de CD28 es baja, predomina la expresión de CTLA-4 y el resultado es la inactivación del linfocito T. (11, 12)

Supresión. Las células T naive en la periferia pueden también convertirse en células Treg por activación en presencia de IL-2 y TGF- $\beta$ . Estas células reguladoras suprimen las respuestas inmunes por múltiples mecanismos, que incluyen procesos tanto dependientes como independientes de contacto. Se ha mostrado que las células Treg CD4<sup>+</sup> matan CPA o células T efectoras de manera directa, por medio de granzima y perforina. También secretan citocinas inhibitorias de la inmunidad, como IL-10, TGF- $\beta$  e IL-35, lo cual suprime la actividad de otras células T y CPA cercanas. (9, 10)

El factor de transcripción FOXP3 es reconocido como un regulador de la expresión génica fundamental en la identidad y función del conjunto mejor estudiado de células Treg, las Treg CD4<sup>+</sup>. Estas células también son marcadas por la expresión constitutiva de CD25 (también conocido como IL-2R $\alpha$ , la cadena de alta afinidad del receptor de interleucina2), el cual le permite apoderarse de la IL-2 de otras fuentes celulares. Esto desalienta aún más la expansión de las células T efectoras locales. FOXP3 regula negativamente la producción de IL-2, IL-4 y positivamente la producción de CTLA-4 y CD25. (11, 13)

Aunque las células Treg CD4<sup>+</sup> son el tipo de célula dominante ejerciendo este mecanismo de tolerancia, hay otros tipos de células que expresan un fenotipo supresor o regulador, incluyendo las células T CD8<sup>+</sup> supresoras y las células B reguladoras (Breg). Las células B reg presentan alta expresión de IgM y producen IL-10, al igual que algunos linfocitos Treg. (11)

Delección clonal. La delección en la periferia también es un mecanismo de tolerancia. Esta puede ocurrir por muerte celular inducida por activación cuando los linfocitos encuentran una señal fuerte a través de su receptor de antígeno en la periferia. (9, 10)

Un estado similar de disfunción de los linfocitos e hiporreactividad puede ocurrir en presencia de un antígeno persistente, donde las células que responden a este se agotan, lo que es marcado por la expresión de los receptores inhibidores PD1, CTLA4 y TIM3. Estas células agotadas ya no pueden desencadenar una respuesta inmune adecuada. (7, 14)

Ignorancia. Es el mecanismo mediante el cual las CPA cargando el péptido en las MPP están en compartimentos no accesibles a los linfocitos. Esto puede ocurrir por la presencia de barreras anatómicas que separen a ambas células. Por ejemplo, la cámara anterior del ojo y el cristalino se consideran sitios secuestrados, sin drenaje linfático y que poseen antígenos privilegiados específicos del tejido que normalmente están aislados de la interacción con células inmunitarias. (9, 10) Se cree también que un microambiente localmente inmunosupresor sesga la respuesta inmunitaria hacia la tolerancia en estas ubicaciones. (11)

Algunos órganos son más tolerogénicos que otros. La piel es, por mucho, el tejido más inmunogénico existente. Se cree que esto se debe a la alta concentración de células inmunes producto de la continua exposición a antígenos potencialmente nocivos: hasta el 10% de las células en la piel son células inmunitarias, del cual el 5% son CPA expresando MPP clase II. (3) En el otro extremo, se ha observado que el trasplante de aloinjertos de hígado puede inducir tolerancia al órgano, ya que en algunos pacientes se ha podido eliminar toda inmunosupresión. En ello coinciden numerosas investigaciones entre las que se cuenta la de Huang et al. (15) Por otro lado, estudios de trasplantes de pulmón, corazón e islotes en modelos de monos han mostrado que estos órganos y tejidos son menos capaces de promover tolerancia utilizando el trasplante combinado de médula ósea, con quimerismo transitorio. (16, 17)

### **Inducción de tolerancia inmunológica a trasplantes**

El sueño de muchos investigadores por décadas ha sido descubrir una estrategia efectiva y segura de tolerancia inmunológica en pacientes trasplantados, que permita una supervivencia a largo plazo del aloinjerto. Muchos esfuerzos se han llevado a cabo para alcanzar esta respuesta de no respuesta, y eliminar la necesidad de inmunosupresión y los problemas asociados a esta.

## Quimerismo mixto por trasplante de médula ósea

La mayoría de las estrategias se basan en la tolerancia central, en específico en la selección negativa. Este es el caso del quimerismo inducido. El quimerismo mixto se refiere a un estado sostenido en el que una mezcla de células del huésped y del donante compone los elementos linfoides y hematopoyéticos de un receptor. <sup>(7)</sup>

El desarrollo de quimerismo se ha relacionado de forma directa con el desarrollo de tolerancia, por lo que se llegó a creer que este era un requisito para lograr alcanzar la misma. Khan et al. <sup>(18)</sup> realizaron un estudio en quimeras que desarrollaron tolerancia a aloinjertos y encontraron que tal tolerancia se perdía cuando las células del donante desaparecían, lo cual apoya la idea de que el quimerismo es necesario para la tolerancia. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que el quimerismo se pierde con el tiempo sin que desaparezca la tolerancia; esto se demostró en modelos animales en los que, a pesar de que no se detectaban células hematopoyéticas del donante uno a dos meses después del procedimiento, la tolerancia a aloinjertos no se vio afectada a largo plazo. <sup>(19)</sup>

Basados en décadas de largos estudios en primates no humanos, en la actualidad, varios grupos trabajan en la implementación clínica de la inducción de tolerancia, la mayoría en pacientes con trasplante renal, aunque hay estudios en pacientes con trasplante hepático e incluso con trasplante de miembro superior. Los ensayos clínicos en humanos para inducir la tolerancia al aloinjerto renal mediante enfoques de quimerismo han sido descritos por 3 centros en los Estados Unidos: Massachusetts General Hospital (MGH), Stanford University y Northwestern University.

Los investigadores del MGH han llevado a cabo ensayos clínicos para inducir tolerancia en receptores de trasplantes de donantes vivos, con HLA compatible y no compatible. En un estudio <sup>(20)</sup> en 2014 en pacientes con trasplante de riñón y médula ósea, para la inducción se utilizó ciclofosfamida, anti CD2, ciclosporina A e irradiación tímica prequirúrgicas; después del tercer paciente se adicionaron dos dosis de rituximab y prednisona porque este sujeto perdió el injerto por rechazo humoral agudo. En general, el enfoque del MGH ha permitido la inducción satisfactoria de quimerismo transitorio en pacientes, pero no se ha observado el desarrollo de quimerismo mixto o completo estable a largo plazo y la tolerancia operativa a largo plazo ha sido variable.

El grupo de Stanford es el que hasta el momento tiene mayor cantidad de pacientes incluidos en ensayos clínicos. <sup>(21)</sup> Se incluyeron 38 pacientes, con HLA compatible y no compatible, divididos en tres cohortes en las que se realizó trasplante de médula ósea enriquecida con células hematopoyéticas progenitoras CD34+ tras realizar el trasplante renal. Se utilizaron regímenes inmunosupresores con irradiación linfode total post quirúrgica variando las dosis y timoglobulina. En general, el quimerismo persistente o transitorio ha sido inducido en la mayoría de los pacientes trasplantados con HLA compatible, permitiendo el cese de la inmunosupresión en aproximadamente un 70 % de ellos. Sin embargo, la inducción de quimerismo y la subsecuente retirada de la inmunosupresión no ha sido lograda en receptores con HLA incompatible.

En el grupo de Northwestern <sup>(22)</sup> se realizaron trasplantes de riñón y tejido hematopoyético enriquecido con células facilitadoras (linfocitos CD8+/TCR-), cuya utilización es una de las principales diferencias con los anteriores grupos. El régimen preparatorio utilizado consistió en fludarabina, ciclofosfamida e irradiación corporal total preoperatorias, con tacrolimus y MMF de mantenimiento. De un total de 31 pacientes, 30 exhibieron quimerismo un mes después del trasplante, 9 de los cuales alcanzaron quimerismo persistente. Aunque la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) disminuyó significativamente, aún en trasplantes con HLA incompatible, 2 de los pacientes la desarrollaron y uno de ellos murió.

En resumen, los acercamientos para generar un quimerismo completo han mostrado un riesgo bajo de rechazo posterior, pero una aplicabilidad clínica limitada debido al peligro de desarrollar una EICH severa. En contraste, la tolerancia inducida por quimerismo mixto transitorio no ha sido asociada con EICH, pero la protección contra el rechazo al injerto ha sido impredecible después de la desaparición del quimerismo linfohematopoyético. Mejorar la consistencia y seguridad de los enfoques del quimerismo será un paso necesario que permitirá ampliar esta estrategia a un mayor rango de receptores de trasplantes.

### **Inducción de tolerancia mediante células del sistema inmune**

Las terapias basadas en células han sido estudiadas extensamente en el contexto de la inducción de tolerancia a trasplantes, sobre todo, como posibles rutas de inducción de tolerancia, en ausencia de células madres derivadas del donante.

Recientemente, empleando el método de secuenciación del TCR en la detección y rastreo de las células Treg específicas del donante presentes antes del trasplante y luego analizando los especímenes post trasplante para estas secuencias, se pudo demostrar que dichas células estaban en efecto expandidas en la circulación de pacientes tolerantes, pero no en aquellos pacientes en los que falló la inducción, a los 6 meses después del trasplante. Ello las implica fuertemente en la tolerancia alcanzada en receptores de trasplantes combinados de médula ósea y riñón. <sup>(23)</sup>

Aprovechar el poder regulador de estas células ha sido un concepto atractivo en el campo de la investigación de trasplantes. Tiene como objetivo la utilización tanto de la inducción in vivo de células reguladoras como de la generación ex vivo y la transferencia de células regulatorias, como estrategias de inducción de tolerancia potenciales en los receptores de órganos trasplantados. En el estudio piloto de Todo y sus colegas <sup>(24)</sup> en que se utilizó una dosis única de células Treg monoclonales específicas del antígeno del donante en 10 pacientes, poco después del trasplante de hígado del donante vivo y la esplenectomía, encontraron que 7 de cada 10 pacientes podían dejar de recibir inmunosupresión.

Según Duran-Struuck et al., <sup>(25)</sup> las células Treg policlonales del receptor han mostrado eficacia en la promoción de quimerismo persistente en modelos de roedores y este enfoque sostuvo la premisa de mejorar la persistencia del quimerismo sin incrementar el riesgo de EICH, en contraste con otros. Es importante señalar que aunque las células Treg policlonales son más fáciles de fabricar, las células Treg específicas del aloantígeno del donante son más efectivas para prevenir el rechazo, requieren la administración de menos células para lograr un efecto terapéutico y reducen el riesgo de inmunosupresión inespecífica. <sup>(6, 20)</sup>

En los últimos años ha comenzado a prestársele atención a las células Treg CD8+, macrófagos y CD. El uso de las células Treg CD8+ permanece en una etapa preclínica por ahora, pero puede encontrar un papel como complemento de los regímenes centrados en Treg CD4+. <sup>(6)</sup> Por otro lado, en un estudio clínico piloto <sup>(26)</sup> en seres humanos, los macrófagos reguladores administrados por vía intravenosa tenían la capacidad de regular las respuestas inmunitarias a los aloantígenos y redujeron la necesidad de fármacos inmunosupresores en los receptores de trasplantes de riñón. Por último, en estudios en humanos, se han encontrado proporciones más altas de CD

plasmocitoides en la sangre periférica de pacientes pediátricos con trasplante hepático que eran operativamente tolerantes a su aloinjerto. <sup>(7)</sup>

Las células madres mesenquimáticas (MSC) son una subpoblación de células dentro de la médula ósea que apoyan la hematopoyesis y tienen propiedades inmunomoduladoras. Se ha demostrado que las MSC promueven la generación de células Treg in vitro e in vivo a través de mecanismos que involucran la prostaglandina E2, TGF- $\beta$  y contacto célula-célula. Las MSC también pueden modular la producción de aloanticuerpos por las células B. <sup>(6)</sup> En el trasplante de riñón, 2 infusiones de MSC del donante resultaron en una incidencia más baja de rechazo agudo, un menor riesgo de infecciones oportunistas, y mejor función renal estimada 1 año después del trasplante, en comparación con la inducción de anticuerpos contra el receptor de IL-2. <sup>(27)</sup>

El estudio de las células B10 o Breg en humanos se encuentra en sus inicios, debido a la dificultad en el aislamiento de esta población. En trasplantes, pacientes tolerantes tienen menor cantidad de células B y más células B secretoras de IL-10. Sin embargo, más trabajos son necesarios para entender completamente esta población celular. <sup>(6, 9)</sup>

Existen muchos más tipos celulares que se encuentran en estudio para su aplicación en la inducción de tolerancia inmunológica en el ámbito de los trasplantes, como son las células apoptóticas, que no se discutirán en esta revisión. Las autoras pretenden más bien remarcar el amplio espectro de posibilidades que ofrecen las terapias celulares, que a su vez constituyen una alternativa a tratamientos más invasivos como los trasplantes combinados de médula ósea.

## CONCLUSIONES

Los principales mecanismos que a nivel central y periférico permiten el mantenimiento de la tolerancia inmunológica hacia antígenos propios del organismo son: la delección clonal por selección negativa, la edición del receptor, la supresión, la anergia clonal, y la ignorancia. Los principales éxitos para inducir la tolerancia de los pacientes a los aloinjertos se han visto en la inducción de quimerismo mixto por trasplante de médula ósea del donante. Aunque el quimerismo permanente no sea indispensable para desarrollar tolerancia a un aloinjerto, hay mejores desenlaces con respecto a pacientes con quimerismo transitorio. Un problema clásico en esta terapia es la aparición de la

enfermedad injerto contra huésped. Las terapias basadas en células del sistema inmune, como las Treg CD4+ y las Treg CD8+, que constituyen una alternativa a otros métodos invasivos, ofrecen también amplias posibilidades, muchas de las cuales no se han dilucidado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Trasplante de órganos [Internet]. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2017 Jun 16 [Consultado: 27/01/2021] Disponible en: <https://temas.sld.cu/trasplante/2017/06/16/secelebra-el-seis-de-junio-el-dia-mundial-de-los-pacientes-trasplantados/>
- 2- Gracias por salvar vidas [Internet]. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2019 Jun 6 [Consultado: 27/01/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/donar-por-la-vida/>
- 3- Espinel-Pinzón DA, Figureoa-Bohórquez D, Lozano-Márquez E. Inducción de tolerancia inmunológica: alotrasplantes compuestos vascularizados y trasplantes órganos sólidos. Rev Fac Med [Internet]. 2018 Jul-Sep;66(3):1-15. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-0011/](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-0011/).
- 4- Oura T, Cosimi AB, Kawai T. Chimerism-based tolerance in organ transplantation: preclinical and clinical studies. Clin Exp Immunol [Internet]. 2017 Ago;189(2):190–196.  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508349/>.
- 5- Brent L. Transplantation tolerance – a historical introduction. Immunology [Internet]. 2016 Mar;147(3):267–268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754606/>.
- 6- Scalea JR, Tomita Y, Lindholm CR, Burlingham W. Transplantation Tolerance Induction: Cell Therapies and Their Mechanisms. Front Immunol [Internet]. 2016;7:87.  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779899/>.
- 7- Ezekian B, Schroder PM, Freischlag K, Yoon J, Kwun J, Knechtle SJ. Contemporary Strategies and Barriers to Transplantation Tolerance. Transplantation

[Internet]. 2018 Ago;102(8):1213–1222. Disponible en:

<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002242/>.

8- Urschel S, West LJ. ABO-Incompatible Heart Transplantation. *Curr Opin Pediatr*

[Internet]. 2016 Oct;28(5):613–619. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123853/>.

9- Pérez Martín O G, Vega García I G. *Inmunología en el humano sano*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.

10- Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. *Inmunología celular y molecular [8va Edición]*. St Louis: Elsevier Saunders; 2015.

11- Siachoque H, Valero O, Iglesias A. Tolerancia inmunológica, un recorrido en el tiempo: ¿cómo discriminar entre lo propio y lo extraño? *Rev Colomb Reumatol*. 2013;20(4):237-249. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0121-8123\(13\)70138-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0121-8123(13)70138-5)

12- Yamada Y, Ochiai T, Boskovic S et al Use of CTLA4Ig for induction of mixed chimerism and renal allograft tolerance in nonhuman primates. *Am J Transplant* 2014;14:2704-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25394378>

13- Lu L, Barbi J, Pan F. The regulation of immune tolerance by FOXP3. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2017 Nov;17(11):703–717. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793224/>.

14- Baroja-Mazo A, Revilla-Nuin B, Parrilla P, Martínez-Alarcón L, Ramírez P, Pons JA. Tolerance in liver transplantation: Biomarkers and clinical relevance. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Sep 14;22(34):7676–7691. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016367/>.

15- Huang H, Lu YF, Zhou T, Gu GX, Xia Q. Innate Immune Cells in Immune Tolerance After Liver Transplantation. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9:2401-2415. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237933/>.

16- Oura T, Ko DS, Boskovic S, O’Neil JJ, Chipashvili V, Koulmanda M et al. Kidney Versus Islet Allograft Survival After Induction of Mixed Chimerism With Combined Donor Bone Marrow Transplantation. *Cell Transplant* [Internet]. 2016;25(7):1331–1341.

Disponible en: <https://doi.org/10.3727/096368915X688966/>.

17- Sykes M, Griesemer AD. Transplantation Tolerance in Non-Human Primates and Humans. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2019 Ago;54(Supl 2):815–821. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323053/>.

18- Khan A, Tomita Y, Sykes M. Thymic dependence of loss of tolerance in mixed allogeneic bone marrow chimeras after depletion of donor antigen Peripheral mechanisms do not contribute to maintenance of tolerance. Transplantation [Internet]. 1996;62(3):380-

7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199608150-00014>

19- Horner BM, Cina RA, Wikiel KJ, Lima B, Ghazi A, Lo DP, et al. Predictors of organ allograft tolerance following hematopoietic cell transplantation. Am J Transplant [Internet]. 2006;6(12):2894-902. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01563.x>

20- Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, Zorn E, et al. Longterm results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. Am J Transplant [Internet]. 2014;14(7):1599-611. Disponible en: <http://doi.org/f57mrw>.

21- Scandling JD, Busque S, Shizuru JA, Lowsky R, Hoppe R, Dej-bakhsh-Jones S, et al. Chimerism, graft survival and withdrawal of immunosuppressive drugs in HLA matched and mismatched patients after living donor kidney and hematopoietic cell transplantation. Am J Transpl [Internet]. 2015;15(3):695-704. Disponible en: <http://doi.org/f62524>.

22- Leventhal JR, Elliott MJ, Yolcu ES, Bozulic LD, Tollerud DJ, Mathew JM, et al. Immune reconstitution/immunocompetence in recipients of kidney plus hematopoietic stem/facilitating cells transplants. Transplantation [Internet]. 2015;99(2):288-98. Disponible en: <http://doi.org/f6236v>.

23- Savage TM, Shonts BA; Obradovic A; Dewolf S; Lau S; Zuber J; Simpson MT et al. Early expansion of donor-specific Tregs in tolerant kidney transplant recipients. JCI Insight [Internet]. 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429370>

24- Sprangers B, DeWolf S, Savage TM, Morokata T, Obradovic A, LoCascio SA et al. Origin of Enriched Regulatory T Cells in Patients Receiving Combined Kidney-Bone Marrow Transplantation to Induce Transplantation Tolerance. American journal of

transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2017; 17(8): 2020–2032. Disponible en: <https://doi.org.10.1111/ajt.14251>.

25- Duran-Struuck R, Sondermeijer HP, Buhler L, Alonso-Guallart P, Zitsman J, Kato Y et al. Effect of Ex Vivo-Expanded Recipient Regulatory T Cells on Hematopoietic Chimerism and Kidney Allograft Tolerance Across MHC Barriers in Cynomolgus Macaques. Transplantation [Internet]. 2017;101(2):274–283. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001559>.

26- Hutchinson JA, Riquelme P, Sawitzki B, et al. Cutting edge: immunological consequences and trafficking of human regulatory macrophages administered to renal transplant recipients. J Immunol [Internet]. 2011;187:2072–2078. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1100762>

27- English K, French A, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells: facilitators of successful transplantation? Cell Stem Cell [Internet]. 2010;7:431–442. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2010.09.009g>