

Inmunobiología del trasplante renal

Historia de los trasplantes y del complejo mayor de histocompatibilidad

MARTIN CORREA, JORGE E. OSSA

CONTENIDO

Introducción
El papel de los cirujanos
El papel de los oncólogos
El papel de los geneticistas
El papel de los inmunólogos
El Complejo Mayor de Histocompatibilidad
Historia del trasplante renal
El trasplante renal en la actualidad
Epílogo

En este artículo se revisa el desarrollo de los trasplantes de órganos desde los primeros tiempos cuando prevalecían la ficción y la superstición, hasta la actualidad cuando, con la participación secuencial y sistemática de cirujanos, oncólogos, geneticistas e inmunólogos se descubrió el Complejo Mayor de Histocompatibilidad y más tarde se redujo la complejidad de estos marcadores hasta poderlos utilizar para el apareamiento Donador/Receptor y aumentar el éxito del

trasplante. Se espera que la biología molecular ayude a abrir una nueva era en esta área para mejorar la eficiencia de esta forma de terapia y ampliar su uso a otros órganos.

INTRODUCCION

La posibilidad de practicar trasplantes para reemplazar tejidos enfermos ha fascinado al hombre desde épocas inmemoriales como lo registra la historia con la leyenda de la quimera en la antigua Grecia y los relatos de milagros plasmados en la pintura de Fra Angélico, del trasplante de una pierna realizado por los santos Cosme y Damián (1,2) (Figura N° 1).

Con el transcurso de los siglos la ciencia médica ha trascendido lentamente la ficción y la superstición, en un proceso al que secuencialmente han contribui-

DR. MARTIN CORREA, Médico, Magister en Inmunología. DR. JORGE E. OSSA, Profesor Titular, Sección de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



do los cirujanos, los oncólogos, los geneticistas y los inmunólogos para culminar (si es que ha culminado) con el descubrimiento del Complejo Mayor de Histo-compatibilidad (CMH).

EL PAPEL DE LOS CIRUJANOS

Los cirujanos intentaron trasplantes de piel desde el siglo XVI y los éxitos no eran infrecuentes con autoinjertos pero los fracasos estaban asegurados con xenoinjertos. En 1837, el irlandés Bigger informó el trasplante exitoso de una córnea alogénica en una gacela (3). A través del siglo XIX continuaron los progresos técnicos y finalmente, en 1902, Carrel (4,5) estableció el método que se usa en la actualidad para las suturas vasculares en trasplante renal y en 1906 se anunció el primer caso completamente exitoso de un aloinjerto de córnea en humanos (1).

EL PAPEL DE LOS ONCOLOGOS

Los estudios científicos sobre trasplante se iniciaron a principios del siglo XX con ensayos de trasplantes de tumores en ratones ("quienes suponían que estaban utilizando los trasplantes para estudiar tumores estaban de hecho utilizando los tumores para estudiar trasplantes") (6). El trabajo experimental de una década fue recopilado en 1912 por Schone (7), quien formuló con el respaldo de cerca de 500 referencias, las leyes del trasplante, así:

- a. Un trasplante en una especie extraña invariablemente fracasa.
- b. Un trasplante en miembros no relacionados de la misma especie usualmente fracasa.

c. Los autoinjertos casi invariablemente son exitosos.

d. En un injerto alogénico hay, en primer lugar, un período de *prendimiento* y luego un rechazo tardío.

e. Hay un rechazo acelerado de un segundo injerto en un receptor que previamente rechazó un injerto del mismo donador o de un primer injerto en un receptor que había sido previamente sensibilizado con material del tumor donador.

f. Mientras más estrecha es la *relación sanguínea* entre donador y receptor más probable es el éxito del trasplante.

Schone y otros especialistas en tumores fueron aún más lejos cuando generalizaron estas observaciones, incluyendo los trasplantes de piel y órganos; ellos utilizaron trasplantes de piel y de otros tejidos como controles de los trasplantes de tumores, y descubrieron que el rechazo de tumores y el de tejidos normales eran fenómenos similares (1).

EL PAPEL DE LOS GENETICISTAS

Después de los prácticos cirujanos y los oncólogos, entraron los geneticistas al problema de los trasplantes en el contexto de los tumores. Uno de los primeros en este campo fue Little quien fundó en 1929 el Jackson Memorial Laboratory (8,9), para utilizar las cepas singénicas de ratones, que él y sus colaboradores habían desarrollado. Estas eran producidas por apareamientos secuenciales entre hermanos por, al menos 20 generaciones, de tal suerte que todos llegaran a ser idénticos) (10).

Los estudios realizados revelaban la existencia de múltiples genes de histocompatibilidad con un patrón mendeliano de herencia y no había forma de individualizar los loci, dado que el único parámetro evaluado era el crecimiento de un tumor trasplantado, lo cual ocultaba cualquier otra singularidad (1-10).

Snell en 1935, impulsado por Little *inventó* los ratones congénicos, es decir cepas que tienen el mismo trasfondo genético y difieren sólo en un locus; encontró que uno de éstos estaba íntimamente relacionado con el rechazo de los tumores trasplantados y lo denominó H (histocompatibilidad) (8,9).

Gorer (1937) descubrió un anticuerpo hemaglutinante asociado con el rechazo de injertos de tumores (11). Se estableció muy pronto que tal respuesta de anticuerpos no era una característica general de los rechazos de injertos y que el antígeno comprometido

(denominado antígeno II) estaba codificado por un gen situado en el locus H de Snell. De aquí surgió el término H-2 que eventualmente definió un complejo entero de los genes murinos de histocompatibilidad (1).

EL PAPEL DE LOS INMUNOLOGOS

Es sorprendente que los avances logrados en las primeras décadas del siglo fueran olvidados y que los estudios de Medawar, en la década de los 40, sobre el rechazo de los trasplantes de tejidos normales por huéspedes alogénicos, fueran recibidos como *nuevos descubrimientos*. Las 3 características del proceso de rechazo (respuesta acelerada a segundos injertos, especificidad y carácter sistémico de la sensibilización) fueron consideradas por Medawar en 1946 como las evidencias de que la reacción de aloinjerto era de naturaleza inmunológica; demostró además que los leucocitos poseen los mismos antígenos de trasplante que la piel y que la sensibilización es igualmente efectiva con uno u otro tipo de células (12-14).

Mitchison aportó, en 1954, una prueba experimental de que la reacción de aloinjerto no era mediada por anticuerpos (15): en su experimento clásico de transferencia adoptiva demostró que el estado de sensibilización del receptor que rechaza un injerto de tumor podía ser transferido a un nuevo receptor con linfocitos pero no con suero.

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)

El extraordinario polimorfismo del locus H-2 contribuyó a la confusión inicial y llevó a considerar por muchos años a este sistema de genes como "una página del libro de la naturaleza leída por fuera de contexto" (16). Debido a la complejidad del sistema, los investigadores del H-2 se encontraron relativamente aislados en los últimos años de la década de los 60, por el poco interés que el tema despertaba en los demás científicos; sin embargo, continuaron profundizando en este campo. Varias fueron las razones para reevaluar la importancia del H-2, a saber:

1. El descubrimiento de que otros mamíferos poseen genes (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) homólogos del H-2 del ratón; en el ser humano

se denominan HLA (Human Leukocyte Antigen).

2. La relación del H-2 con características de susceptibilidad y resistencia a ciertos virus y con el control genético de la respuesta inmune a algunos antígenos.

3. La información acumulada a partir de diferentes fuentes la que, en un perfecto ejemplo de la evolución dialéctica Hegeliana, se devolvió sobre sí misma en el momento en que el H-2 llegaba a ser muy complejo y produjo un cuadro simplificado del sistema. El descubrir que antígenos similares al H-2 podían ser controlados por diferentes loci del complejo condujo a la reinterpretación de los datos y facilitó el sincretismo de serología y genética en un nuevo modelo del sistema: el *modelo de dos loci*, que contempla la existencia de sólo dos genes o grupos de genes de histocompatibilidad, H-2K y H-2D (8,16-18).

En el hombre la historia del CMH se remonta a la década de los 50: en 1953 y 1954 varios grupos de investigadores (Goudsmit y Van Loghem; Dausset; Miescher y Fauconnet) demostraron anticuerpos aglutinantes en pacientes con una variedad de condiciones que incluía agranulocitosis y reacciones postransfusionales. Estos anticuerpos estaban dirigidos contra los leucocitos de algunos pero no de todos los individuos. Por la comparación de la reacción del suero del paciente sensibilizado con las células del donador y con sus propias células y por estudios en gemelos idénticos y no idénticos y de población (19,20) se demostró que se trataba de una respuesta aloinmune y no autoinmune.

En 1958 Van Rood y Payne descubrieron independientemente que el embarazo podía ser un estímulo para la producción de anticuerpos anti-leucocitarios y que al menos 10 a 40% de las mujeres multíparas producen anticuerpos contra leucocitos (21,22). Dichos anticuerpos están dirigidos contra antígenos paternos extraños a la madre. La mayoría de los estudios de antígenos leucocitarios en humanos ha sido practicada con tales anticuerpos porque están disponibles en donadoras sanas, pueden ser obtenidos en grandes cantidades por plasmaféresis y están dirigidos contra un número limitado de antígenos (20-24).

En 1963 Van Rood y Van Leewen analizaron con la ayuda del computador los patrones de reacción de muchos sueros contra un gran panel de células (23). Esto llevó al primer sistema dialéctico (4a/4b) detecta-

(denominado antígeno II) estaba codificado por un gen situado en el locus H de Snell. De aquí surgió el término H-2 que eventualmente definió un complejo entero de los genes murinos de histocompatibilidad (1).

EL PAPEL DE LOS INMUNOLOGOS

Es sorprendente que los avances logrados en las primeras décadas del siglo fueran olvidados y que los estudios de Medawar, en la década de los 40, sobre el rechazo de los trasplantes de tejidos normales por huéspedes alogénicos, fueran recibidos como *nuevos descubrimientos*. Las 3 características del proceso de rechazo (respuesta acelerada a segundos injertos, especificidad y carácter sistémico de la sensibilización) fueron consideradas por Medawar en 1946 como las evidencias de que la reacción de aloinjerto era de naturaleza inmunológica; demostró además que los leucocitos poseen los mismos antígenos de trasplante que la piel y que la sensibilización es igualmente efectiva con uno u otro tipo de células (12-14).

Mitchison aportó, en 1954, una prueba experimental de que la reacción de aloinjerto no era mediada por anticuerpos (15): en su experimento clásico de transferencia adoptiva demostró que el estado de sensibilización del receptor que rechaza un injerto de tumor podía ser transferido a un nuevo receptor con linfocitos pero no con suero.

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)

El extraordinario polimorfismo del locus H-2 contribuyó a la confusión inicial y llevó a considerar por muchos años a este sistema de genes como "una página del libro de la naturaleza leída por fuera de contexto" (16). Debido a la complejidad del sistema, los investigadores del H-2 se encontraron relativamente aislados en los últimos años de la década de los 60, por el poco interés que el tema despertaba en los demás científicos; sin embargo, continuaron profundizando en este campo. Varias fueron las razones para reevaluar la importancia del H-2, a saber:

1. El descubrimiento de que otros mamíferos poseen genes (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) homólogos del H-2 del ratón; en el ser humano

se denominan HLA (Human Leukocyte Antigen).

2. La relación del H-2 con características de susceptibilidad y resistencia a ciertos virus y con el control genético de la respuesta inmune a algunos antígenos.

3. La información acumulada a partir de diferentes fuentes la que, en un perfecto ejemplo de la evolución dialéctica Hegeliana, se devolvió sobre sí misma en el momento en que el H-2 llegaba a ser muy complejo y produjo un cuadro simplificado del sistema. El descubrir que antígenos similares al H-2 podían ser controlados por diferentes loci del complejo condujo a la reinterpretación de los datos y facilitó el sincretismo de serología y genética en un nuevo modelo del sistema: el *modelo de dos loci*, que contempla la existencia de sólo dos genes o grupos de genes de histocompatibilidad, H-2K y H-2D (8,16-18).

En el hombre la historia del CMH se remonta a la década de los 50: en 1953 y 1954 varios grupos de investigadores (Goudsmit y Van Loghem; Dausset; Miescher y Fauconnet) demostraron anticuerpos aglutinantes en pacientes con una variedad de condiciones que incluía agranulocitosis y reacciones postransfusionales. Estos anticuerpos estaban dirigidos contra los leucocitos de algunos pero no de todos los individuos. Por la comparación de la reacción del suero del paciente sensibilizado con las células del donador y con sus propias células y por estudios en gemelos idénticos y no idénticos y de población (19,20) se demostró que se trataba de una respuesta aloinmune y no autoinmune.

En 1958 Van Rood y Payne descubrieron independientemente que el embarazo podía ser un estímulo para la producción de anticuerpos anti-leucocitarios y que al menos 10 a 40% de las mujeres multíparas producen anticuerpos contra leucocitos (21,22). Dichos anticuerpos están dirigidos contra antígenos paternos extraños a la madre. La mayoría de los estudios de antígenos leucocitarios en humanos ha sido practicada con tales anticuerpos porque están disponibles en donadoras sanas, pueden ser obtenidos en grandes cantidades por plasmaféresis y están dirigidos contra un número limitado de antígenos (20-24).

En 1963 Van Rood y Van Leewen analizaron con la ayuda del computador los patrones de reacción de muchos sueros contra un gran panel de células (23). Esto llevó al primer sistema dialéctico (4a/4b) detecta-

do serológicamente en el hombre y conocido ahora como Bw4 y Bw6. En 1964 Payne informó otro sistema con los alelos LA1, LA2 y LA3. Estos dos sistemas, 4 y LA, parecían estar estrechamente ligados. Ellos formaron las bases del CMH humano, el complejo HLA con los loci HLA-A y HLA-B. A medida que se disponía de más sueros se incrementaba el número de especificidades, llegando a postular varias series alélicas de éstas como las que ya se habían demostrado en ratones (20). En 1965 se organizó en Leyden un Taller Internacional de Histocompatibilidad, donde cada investigador probó su propio suero contra el mismo pánal de células. De tal ejercicio resultaron las bases para una nomenclatura internacional, primero HL-A (1967) y, más tarde, HLA (1975) (24).

En 1965 se introdujeron técnicas de citotoxicidad dependiente de complemento y en 1964 Terasaki y McClelland (26) introdujeron una prueba de microcitotoxicidad que tiene la ventaja adicional de poder practicar múltiples determinaciones con mínimas cantidades de células y suero. Esta técnica fue refinada más tarde y se la conoce como prueba estándar de microlinfocitotoxicidad del NIH (National Institutes of Health) (24).

Todos estos avances permitieron determinar que en el ser humano el sistema genético clave en las reacciones inmunes de rechazo a tejidos es el CMH, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y que tiene el mismo tamaño que el genoma de la *Escherichia coli* (3500 kb). La función principal del CMH es controlar la expresión de antígenos de la superficie celular; éstos fueron identificados originalmente en los leucocitos por lo que se denominaron HLA; sus regiones están definidas de acuerdo a propiedades bioquímicas, estructurales y de distribución celular, en clase I (A, B y C), clase II (DR, DP, DQ) y clase III (genes del complemento C2, C4, factor B) (25,27,28).

El polimorfismo de los productos genéticos de HLA fue estudiado originalmente por métodos serológicos; primero se usó la leucoaglutinación y más tarde la linfotoxicidad dependiente de complemento. El método de tipificación utilizado por la mayoría de los laboratorios es la microcitotoxicidad. Por esta técnica se pueden definir los antígenos de las clases I y II.

Históricamente los antígenos de la clase II considerados en un principio como productos de un solo

gen, HLA-D, se definieron y tipificaron por reacción mixta de linfocitos utilizando células homocigóticas; posteriormente, mediante técnicas serológicas, se demostró que no se trata de un solo gen sino de un grupo de ellos que se encuentran estrechamente relacionados (DP, DQ, DR) (25,29).

Estudios recientes han revelado que la capacidad de definición del polimorfismo del CMH es mayor si se utilizan fragmentos de restricción longitudinales (RFLP o Restriction Fragment Length Polymorphism), obtenidos con enzimas de restricción y detectados con sondas de ADN clonado. Un avance novedoso que ha permitido obtener datos de secuencia de nucleótidos de los múltiples alelos de los genes clase II, es la técnica de Reacción de Polimerasa en Cadena (RPC), que se basa en la amplificación de una secuencia específica de ADN utilizando la polimerasa termoestable del *Thermus aquaticus* (Taq) (30,31).

La experiencia acumulada en el área de los trasplantes, particularmente en los renales, ha llevado a concluir que el problema de la histocompatibilidad es aún más complicado. Hoy sabemos que tejidos de individuos HLA idénticos pueden ser rechazados, lo que implica la existencia de otros sistemas diferentes al HLA, que pueden ser reconocidos por los linfocitos T iniciándose el fenómeno del rechazo. A aquéllos se los ha denominado, Antígenos Menores de Histocompatibilidad (MiHA) y en modelos murinos se ha detectado un número importante de ellos (32,33).

HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL

El avance de los conocimientos clínicos y quirúrgicos pudo haber sido el acicate para los trasplantes a principio del siglo. Así, como ya se mencionó anteriormente, el método moderno de suturas fue establecido desde 1902 por Carrel. Sin embargo, por el desconocimiento de la función renal y de los mecanismos de rechazo, debido a la carencia de métodos de estudio apropiados y por los fracasos continuos se llegó a un estado de desinterés, que se prolongó hasta la Segunda Guerra Mundial, cuando la abundancia de pacientes quemados planteó la necesidad de los trasplantes de piel (12,14).

En los años 50 se renovó el entusiasmo en las áreas experimental y clínica del trasplante renal y ya con la certeza creciente de que intervenían mecanis-

mos inmunológicos se pudo reinvestigar la destrucción de aloinjertos.

Los hitos en el trasplante renal se pueden resumir así (34):

1902: Primer trasplante renal experimental exitoso (Ullman).

1906: Primer trasplante renal humano-xenoinjerto (Jaboulay).

1933: Primer trasplante renal humano-aloinjerto (Voronoy).

1950: Renacimiento del trasplante renal experimental (Simonsen, Dempster).

1950-1953: Aloinjertos renales humanos sin inmunosupresión (Kuss, Servalles y Dubost, en París y Hume en Boston).

1953: Primer trasplante con donador intrafamiliar (Michon).

1954: Primer trasplante entre gemelos idénticos (Boston: Murray).

1954: Primera descripción del antígeno leucocitario *Mac*. (Dausset).

1959-1962: Uso de radiación para inmunosupresión (Murray, Hamburger, Kuss).

1960: Efectividad de la 6-mercaptopurina en trasplantes en perros (Calne, Zukosky).

1960: Supervivencia prolongada del injerto con 6-mercaptopurina post-irradiación (Kuss).

1962: Primer uso del apareamiento tisular para seleccionar el donador y el receptor (Hamburger, Terasaki, Dausset).

1966: Reconocimiento de los anticuerpos citotóxicos positivos (*cross matching*) en el rechazo hiperaigudo (Kissmeyer, Nielsen).

1967: Creación de Eurotrasplante (Van Rood).

1973: Descripción del efecto de las transfusiones (Opelz).

1978: Uso clínico de la ciclosporina (Calne).

1978: Aplicación de apareamiento para HLA-DR y trasplante renal (Ting, Morris).

EL TRASPLANTE RENAL EN LA ACTUALIDAD

En la actualidad el trasplante renal constituye una modalidad terapéutica practicada de rutina en muchos centros especializados y aceptada como la mejor alternativa a la hemodiálisis crónica en los pacientes con falla renal terminal, pues les ofrece una calidad aceptable de vida y la posibilidad de rehabilitarse laboral y socialmente (35-37).

El número de pacientes que llega a la falla renal terminal y requiere hemodiálisis y/o trasplante en el mundo occidental, es casi de 50 por millón de habitantes cada año (35-37). En Colombia no se conocen estadísticas exactas, pero se calcula que se presentan alrededor de 1.500 a 3.000 casos nuevos por año (37). Sólo un pequeñísimo porcentaje tendrá acceso a algún tipo de tratamiento, ya sea la hemodiálisis o el trasplante renal, debido a múltiples factores que lo dificultan, entre ellos: estado general de deterioro físico, factores económicos individuales e institucionales, escasez de órganos, etc. (35-37).

En el Hospital General de Massachussets, en 1985, la supervivencia de pacientes trasplantados haploidénticos, a un año, fue 92%; en quienes recibieron injertos de cadáver, 83%; y la del órgano, en ambos grupos, mayor de 85%. Comparativamente, en el mismo centro, la pérdida de pacientes en tratamiento de hemodiálisis, es 5-10% por año (35).

En el grupo de trasplantes del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, en el período 1984-1986, la supervivencia a un año en 54 trasplantados renales, de donador cadavérico, que recibían Ciclosporina A (CsA), fue 80,7%. Durante los años 1986-1987 la sobrevida a 2 años en haploidénticos fue 90% y en receptores de riñón de cadáver 55% (38,39).

Las dos mayores barreras para el éxito del trasplante renal son aún el control del rechazo y la prevención y tratamiento de las infecciones. Es necesario hacer un compromiso entre alcanzar suficiente inmunosupresión para prevenir el rechazo del injerto y mantener un nivel de respuesta inmune suficiente para proteger al receptor de las infecciones oportunistas. Más de 80% de los receptores sufren al menos un episodio de infección en el primer año postrasplante (40,41).

La manipulación del sistema inmune, por diferentes mecanismos, entre ellos drogas inmunosupresoras, depleción de poblaciones celulares del huésped o del injerto y transfusiones ha conducido a que el fenómeno del rechazo no se presente tan frecuentemente y a que su control sea más efectivo y aumente por lo tanto la sobrevida de los receptores.

La experiencia acumulada en todos estos años de práctica e investigación en trasplantes ha llevado a concluir que son muchos y muy complejos los factores que determinan los resultados; así mismo ha

arrojado suficiente información para sugerir los siguientes puntos como primordiales para asegurar el éxito del trasplante renal:

a. Una buena técnica quirúrgica y un buen tratamiento médico. La técnica descrita desde Carrel y practicada por cirujanos hábiles no es un problema en la actualidad; tampoco lo es el manejo médico en general, incluyendo la inmunosupresión, si bien es susceptible de mejoría (32,42).

b. Un sistema eficiente de consecución y preservación de órganos. En otras partes del mundo grupos regionales y multinacionales apoyados por una red expedita de comunicaciones y un holgado presupuesto han empezado a superar las dificultades. En nuestro medio, sin embargo, el número de donadores sigue siendo escaso y la interacción de los grupos es prácticamente inexistente (43-45).

c. La tipificación ABO es un requerimiento *sine qua non* para el trasplante y no representa mayor problema porque la técnica utilizada es suficientemente simple y practicada de rutina aún en los laboratorios menos dotados (32,47).

La histocompatibilidad HLA por su parte, requiere personal especializado y laboratorios mejor equipados. La técnica más utilizada para la tipificación HLA es la microcitotoxicidad, como ya se había mencionado; sin embargo, se siguen investigando técnicas más sensibles que eventualmente lograrán detectar antígenos menores de histocompatibilidad.

A pesar de que las técnicas actuales de apareamiento no son las mejores, la compatibilidad HLA-A + B y más especialmente la HLA-DR sigue siendo el parámetro asociado más ampliamente al éxito del trasplante (32,46-48).

d. Selección de pacientes por ausencia de anticuerpos citotóxicos. El número de rechazos hipergudos ha disminuído en los últimos años debido principalmente a que se incluye la detección de anticuerpos citotóxicos como criterio de selección pre-trasplante; sin embargo, persiste la dificultad de diferenciar entre autoanticuerpos y aloanticuerpos; esta distinción es muy importante si se tiene en cuenta que el trasplante tiene, en general, un mejor pronóstico en los pacientes con autoanticuerpos, como ocurre con los que tienen lupus (32,47).

e. Desarrollo de agentes y esquemas inmunosupresores: la Ciclosporina A, los corticoides y la azatioprina siguen siendo las drogas más utilizadas para la prevención y el tratamiento del rechazo. La prime-

ra, en particular, ha mejorado ostensiblemente las probabilidades de éxito; por ello se la considera como el segundo milagro en la biología de los trasplantes (después del realizado por los santos Cosme y Damián, 348 DC.); sin embargo, adolece de varias desventajas, a saber: su costo, la nefrotoxicidad y el enmascaramiento de los signos y síntomas clásicos de rechazo (10,32,51).

Por todas estas circunstancias no se ha alcanzado la meta ideal en cuanto a la inmunosupresión médica para tratamiento en general.

f. Uso apropiado de transfusiones: éstas, primero al azar y después específicas del donante, se han utilizado desde 1973 como mecanismo inductor de tolerancia para el trasplante renal; aunque su efecto benéfico ha sido cuestionado desde 1984, realmente nunca ha habido una explicación sobre el mecanismo de acción, si bien existen varias hipótesis y se sigue investigando al respecto (46,48-50).

g. Seroreactividad al Citomegalovirus (CMV): no existe riesgo de reactivación del CMV en parejas Donante/Receptor doblemente negativas; por ende son mayores las probabilidades de éxito del trasplante en estos casos. Esta circunstancia ideal es muy poco probable por la alta prevalencia de la infección en receptores y donadores. Sin embargo, es importante hacer todos los esfuerzos posibles para lograrla; un receptor seronegativo no debería recibir un trasplante seropositivo pues ello implica un riesgo de adquirir la infección por CMV la cual puede ser fatal hasta en 29% de los casos (52-55).

Poco se sabe de la patogénesis de la reactivación viral o de la asociación de la misma con el rechazo; quizá por esta misma razón no se dispone de esquemas prácticos y eficaces de prevención o de tratamiento (40,41).

EPILOGO

Para terminar, vale la pena repetir que la prevención del rechazo y de la infección por CMV son los dos mayores retos actuales en el área de los trasplantes y que darles solución marcaría un nuevo hito en esta historia.

Es claro que se debe evitar la sobresimplificación de estos fenómenos; no hay que pensar que el rechazo se debe solamente a la reacción de una determinada subpoblación de células ni que la reactivación viral es atribuible únicamente al efecto de las drogas

inmunosupresoras.

Es necesario seguir investigando la posibilidad de desarrollar modelos de trasplante renal *in vivo* e *in vitro* con el fin de someter a escrutinio cada uno de los pasos involucrados en el fenómeno de rechazo y en la reactivación del citomegalovirus y, a la vez, determinar predictores (sensibles y específicos) para distinguir pacientes de alto y bajo riesgo (56).

La inmunología obviamente tendría que jugar el papel protagónico en la explicación de estos fenómenos; pero quizá, como lo insinuábamos en un principio, la historia de los trasplantes no ha terminado y el próximo capítulo, como puede colegirse de lo que plantea Nossal (57), le correspondería a la biología molecular que, con su renovada tecnología, ayude a entender y a solucionar estos problemas.

SUMMARY

IMMUNOBIOLOGY OF RENAL TRANSPLANT

This article reviews the development of organ transplantation from the early beginning when fiction and superstition prevailed, to the current times when, with the participation of surgeons, oncologists, geneticists and immunologists, the concept of the Major Histocompatibility Complex was developed and later on the complexity of these markers was worked out and was used to match Donors and Recipients thus making transplants feasible. Hopefully molecular biology will help to open a new era in transplantation to make this form of therapy more reliable and safely applicable to other organs.

BIBLIOGRAFIA

1. SILVERSTEIN AM. Transplantation and immunogenetics. En: JOVANOVIH HB (Ed). A history of immunology. San Diego: Academic Press Inc, 1989: 275-304.
2. HALLORAN PF, COCKFIELD SM, MADRENAS J. The molecular immunology of transplantation and graft rejection. *Immunol Aller Clin North Am* 1989; 9: 1-19.
3. BIGGER SL. An inquiry into the possibility of transplanting the cornea. *J Med Soc Dublin* 1837; 11: 408-415. Citado en: SILVERSTEIN AM. Transplantation and immunogenetics. En: JOVANOVIH HB (Ed). A history of immunology; San Diego: Academic Press Inc, 1989: 275-304.

4. CARREL A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902; 98: 959-962. Citado en: RAPAPORT FT. Alexis Carrel, triumph and tragedy. *Transplant Proc* 1987; 19 (suppl.5): 3-8.

5. CARREL A. Transplantation in mass of the kidneys. *J Exp Med* 1908; 10: 98-102. Citado en: AUCHINCLOSS H, SACHS DH. Transplantation and graft rejection. En: PAUL WE (Ed). *Fundamental Immunology*; 2nd ed. New York: Raven Press, 1989: 889-922.

6. MEDAWAR PB. The immunology of transplantation. The Harvey Lectures, 1956-1957. P. 144. Citado en: AUCHINCLOSS H, SACHS DH. Transplantation and graft rejection. En: PAUL WE (Ed). *Fundamental Immunology*; 2nd ed. New York: Raven Press, 1989: 889-922.

7. SCHONE G. Die Heteroplastische und homoplastische transplantation. Berlin: Springer-Verlag, 1912; 73-74. Citado en: SILVERSTEIN AM. Transplantation and immunogenetics. En: JOVANOVIH HB (Ed). A history of immunology; San Diego: Academic Press Inc, 1989: 275-304.

8. KLEIN J. Biology of the mouse histocompatibility H-2 complex; New York: Spring Verlag, 1975: 3-15.

9. SNELL GD. Studies in histocompatibility. *Science* 1981; 213: 172-178.

10. KLEIN J. Natural history of the major histocompatibility complex. New York: John Wiley and sons, 1986: 1-21.

11. GORER PA. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. *J Pathol Bacteriol* 1937; 44: 691-696. Citado en: KLEIN J. Natural history of the major histocompatibility complex. New York: John Wiley and sons, 1986: 1-21.

12. GIBSON T, MEDAWAR PB. The fate of skin homografts in man. *J Anat* 1943; 77: 299-304.

13. MEDAWAR PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 1944; 78: 176-199.

14. MONACO AP. Presidential address: The legacy of Sir Peter Medawar. *Transplant Proc* 1989; 21: 1-4.

15. MITCHISON NA. *Proc R Soc London Ser B* 1954; 142: 72. Citado en: SILVERSTEIN AM. Transplantation and immunogenetics. En: JOVANOVIH HB (Ed). A history of immunology; San Diego: Academic Press Inc, 1989: 275-304.

16. SNELL G. The major histocompatibility complex: its evolution and involvement in cellular immunity. *Harvey Lecture series* 74. New York: Academic Press, 1980.

17. BENACERRAF B. Role of MHC gene products in immune regulation. *Science* 1981; 212: 1229-1238.

18. SHREFFLER D, DAVID C, GOTZE D, et al. Genetics nomenclature for new lymphocyte antigens controlled by the I region of the H-2 complex. *Immunogenetics* 1974; 1: 189-190.

19. DAUSSET J. Isoleuco-anticorps. *Acta Hematol* 1959; 20: 156-160. Citado en: DAUSSET J. Les séries alléliques HLA-A, B, C, DR. DAUSSET J (ed). HLA 1982. Complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Paris: Flammarion médecine-sciences, 1981: 82-111.

20. DAUSSET J. The major histocompatibility complex in man. *Science* 1981; 213: 1469-1474.

21. VAN ROOD JJ, ERNISE JG, VAN LEEUWEN A. Leukocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 1958; 181: 1735. Citado en: DAUSSET J. Les séries alléliques HLA-A, B, C, DR. DAUSSET J, ed. HLA 1982. Complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Paris: Flammarion médecine-sciences, 1981: 82-111.

22. PAYNE R, ROLFS MR. Fetomaternal leukocyte incompatibility. *J Clin Invest* 1958; 37: 1756. Citado en: DAUSSET J. Les

séries alléliques HLA-A, B, C, DR. DAUSSET J, ed. HLA 1982. Complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Paris: Flammarion médecine-sciences, 1981: 82-111.

23. VAN ROOD JJ, VAN LEEUWEN A. Leukocyte grouping. A method and its applications. *J Clin Invest* 1963; 42: 1382. Citado en: DAUSSET J. Les séries alléliques HLA-A, B, C, DR. DAUSSET J, ed. HLA 1982. Complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Paris: Flammarion médecine-sciences, 1981: 82-111.

24. SCHREUDER GM. Serological definition of HLA-DR and DQ polymorphisms. Tesis. University Medical Center. Leyden, The Netherlands: 1989.

25. HANSEN TH, SACHS DH. The major histocompatibility complex. En: PAUL WE, Ed. *Fundamental Immunology*; 2nd ed. New York: Raven Press, 1989: 889-922.

26. TERASAKI PI, McCLELLLEN JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964; 204: 998-1000.

27. FRANCKE U, PELLEGRINO MA. Assignment of the major histocompatibility complex to a region of the short arm of human chromosome 6. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74: 1147-1150. Citado en: FELLOUS M. Le groupe de liaisons génétiques du complexe HLA. DAUSSET J, ed. HLA 1982. Complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Paris: Flammarion médecine-sciences, 1981: 53-81.

28. GUILLEMOT F, AUFRFRAY CH, ORR HT, STROMINGER JL. MHC antigens genes. En: *Molecular immunology*. HAMES BD, GLOVER DM, eds. Oxford: IRL Press, 1989: 81-143.

29. BACH FH, BACH ML, SONDEL PM. Differential function of major histocompatibility complex antigens in T lymphocyte activation. *Nature* 1976; 259: 273-281.

30. LUDWIN D, BUTLER L, ARCISZEWSKA M, HOWARTH A, SINGAL DP. Matching for HLA-D region and T cell antigen receptor gene restriction: Fragment length polymorphisms in renal transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 668-670.

31. IINIS MA, MYAMBO KB, GELFAND DH, BROW MA. DNA sequencing with *Thermus aquaticus* DNA polymerase and direct sequencing of polymerase chain-reaction-amplified DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9436-9440.

32. AUCHINCLOSS H, SACHS DH. Transplantation and graft rejection. En: PAUL WE (Ed). *Fundamental Immunology*; 2nd ed. New York: Raven Press, 1989: 889-922.

33. CLICK RE. Complexity of minor histocompatibility loci. *Human Immunol* 1985; 14: 220-223.

34. HAMILTON D. Kidney transplantation: a history. En: MORRIS RJ, ed. *Kidney transplantation: Principles and practice*; 3th ed. London: Grune and Straton, 1989: 1-19.

35. RUBIN RH. Infection in the renal and liver transplant patient. En: RUBIN RH, YOUNG LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*; 2nd ed. New York: Plenum Medical Book, 1988: 557-621.

36. CHAPMAN JR, ALLEN RS. Dialysis and transplantation. En: MORRIS RJ, ed. *Kidney transplantation: Principles and practice*; 3th ed. London: Grune and Straton, 1989: 37-70.

37. ENTREVISTA CON Mario Arbeláez, Jefe de la Sección de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 1989.

38. GARCIA LF, ARANGO AM, HENAO JE, ARBELAEZ M. Blood transfusions and HLA compatibility kidney transplants treated with cyclosporine A. *Transplant Proc* 1988; 20: 715-719.

39. ENTREVISTA CON Luis Fernando García, Jefe del Laboratorio Central de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 1989.

40. RUBIN RH, TOLKOFF R. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1988; 20: 12-18.

41. RUBIN RH, TOLKOFF R. Infections: The new problems. *Transplant Proc* 1989; 21: 1440-1446.

42. LEE HM. Surgical techniques of renal transplantation. En: MORRIS RJ, ed. *Kidney transplantation: Principles and practice*; 3th ed. London: Grune and Straton, 1989: 199-217.

43. SOUTHARD JM. Advances in organ preservation. *Transplant Proc* 1989; 21: 1195-1196.

44. WIGHT C. Role of the transplant co-ordinator and multiple organ donation in the UK. *Transplant Proc* 1989; 21: 1398-1399.

45. SELLS RA. Ethics and priorities of organ procurement and allocation. *Transplant Proc* 1989; 21: 1391-1394.

46. PERSIEN GG, HENDRIKS GF, VAN ROOD JJ. HLA matching, blood transfusion and renal transplantation. *Clin Immunol Allergy* 1984; 4: 535-565.

47. TING A. HLA matching and crossmatching in renal transplantation. En: MORRIS RJ, ed. *Kidney transplantation: Principles and practice*; 3th ed. London: Grune and Straton, 1989: 183-213.

48. OPELZ G. The role of HLA matching and blood transfusions in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 1989; 21: 609-612.

49. BUCIN D. Adverse effect of blood transfusion on the long term outcome of kidney transplantation. *Exp Clin Immunogenet* 1988; 5: 39-47.

50. BLANC M. Efecto de las transfusiones sobre el cultivo mixto de linfocitos en pacientes candidatos a trasplante renal (Tesis de Magister). Cali: Universidad del Valle, 1989.

51. BOREL JF. The cyclosporins. *Transplant Proc* 1989; 21: 810-815.

52. PREIKSAITIS JK. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Immunol Aller Clin North Am* 1989; 9: 1-151.

53. FORBES B. Acquisition of cytomegalovirus infection: an update. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 204-216.

54. WALTZER WC, ARNOLD AN, ANAISE D, et al. Impact of cytomegalovirus infection and HLA-matching on outcome of renal transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 4077-4080.

55. WEIR MR, HENRY ML, BLACKMORE M, et al. Incidence and morbidity of cytomegalovirus disease associated with a seronegative recipient receiving seropositive donor transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 111-116.

56. SANTIAGO-DELPIN EA, NETLESHIP E, RUIZ ML. Pretransplant predictors of future kidney rejection. *Transplant Proc* 1983; 15: 1787-1788.

57. NOSSAL GJV. Second generation transplantation biology through the molecular revolution. *Transplant Proc* 1989; 21: 5-9.