

Papel del linfocito B en el rechazo crónico del trasplante

*John Fredy Nieto Ríos¹, Juan David Ramírez Barrera²,
Cristiam Mauricio Álvarez³, Luis Fernando García⁴*

Resumen: el rechazo crónico se ha convertido en la principal causa de disfunción tardía y de pérdida de un aloinjerto. El linfocito B juega un papel amplio en el rechazo crónico de un trasplante y su papel protagónico ha sido enfocado principalmente a la producción de anticuerpos. Sin embargo, es bien conocido que el linfocito B tiene otras funciones importantes que están implicadas en múltiples procesos inmunológicos, pero su rol en el rechazo de los trasplantes no se conoce a profundidad. Estas funciones son: presentación de antígenos y activación de los linfocitos T CD4⁺; regulación por medio de la producción de citoquinas de las células T, células dendríticas y macrófagos; y dirección de la expansión local linfática (linfoangiogénesis) por medio de la producción de factores de crecimiento y quemoquinas. En esta revisión se presenta una visión general de la inmunobiología del trasplante y posteriormente el tema se enfoca en el papel de la célula B en el rechazo crónico de trasplantes, haciendo énfasis en el trasplante renal.

Palabras clave: acomodación, aloanticuerpo, aloantígeno, célula B, linfoangiogénesis, rechazo crónico, regulación, tolerancia, trasplante.

Nieto-Ríos JF, Ramírez-Barrera JD, Álvarez CM, García LF. Papel del linfocito B en el rechazo crónico del trasplante. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 41-64.

Módulo 5 (Inmunología), número 10. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Recibido el 9 de diciembre, 2009; aceptado el 7 de enero, 2010.

Generalidades de trasplante

Un trasplante permite la oportunidad de reemplazar el órgano o tejido dañado y recuperar la salud y la calidad de vida. Sin embargo, la inmunosupresión que se requiere para mantener la viabilidad del injerto puede tener muchas complicaciones graves relacionadas con la inmunidad. Por un lado, si es exagerada predispone a la infección o la malignidad, pero si es insuficiente, puede traer como consecuencia la pérdida del injerto por mecanismos de rechazo, donde las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) juegan un papel destacado y por lo cual merecen una descripción.

1 Médico Internista. Residente II de Nefrología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, Colombia.

2 Médico Internista. Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, Colombia.

3 Doctor en Inmunología, Ph D. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

4 Doctor en Inmunología, Ph D. Jefe del Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Las moléculas del CMH se conocen en el ser humano como antígenos leucocitarios humanos (HLA). Los HLA son moléculas altamente polimórficas que pueden presentar péptidos propios o extraños al sistema inmune y son fundamentales para la inducción de la respuesta inmune. Los HLA clase I (A, B, C) son expresados constitutivamente en todas las células nucleadas y presentan péptidos endógenos a los linfocitos T CD8⁺, mientras que los HLA clase II (DR, DQ, DP) son expresados principalmente en las células presentadoras de antígeno profesionales (CPA) y presentan péptidos exógenos endocitados a los linfocitos T CD4⁺. Los HLA más implicados en el rechazo de trasplantes son en su orden el HLA DR, B y A. En la **figura 1** se observa un esquema de la presentación antigénica a las células T.

Debido a su gran polimorfismo y a la alta tasa de expresión, los HLA incompatibles son los principales blancos del sistema inmune. Las personas sensibilizadas tienen en su circulación anticuerpos anti-HLA y si reciben un aloinjerto no compatible tienen alto riesgo de rechazarlo. Por tal motivo, la detección de estos anticuerpos antes y después del trasplante es un importante paso en la evaluación del riesgo inmunológico.

La compatibilidad HLA es uno de los predictores más importantes de la supervivencia de aloinjertos renales de donante cadavérico. Los aloinjertos compatibles tienen una vida media estimada de 12,4 años, comparada con 8,6 años en los aloinjertos no compatibles [1, 2], como se observa en la **figura 2**. La compatibilidad HLA-DR ha mostrado el mayor beneficio en el pronóstico temprano del injerto renal, mientras que las compatibilidades HLA-A y HLA-B han mostrado beneficio en el pronóstico tardío del injerto. Cada subtipo de HLA tiene un gran número de alelos que pueden ser agrupados en un número

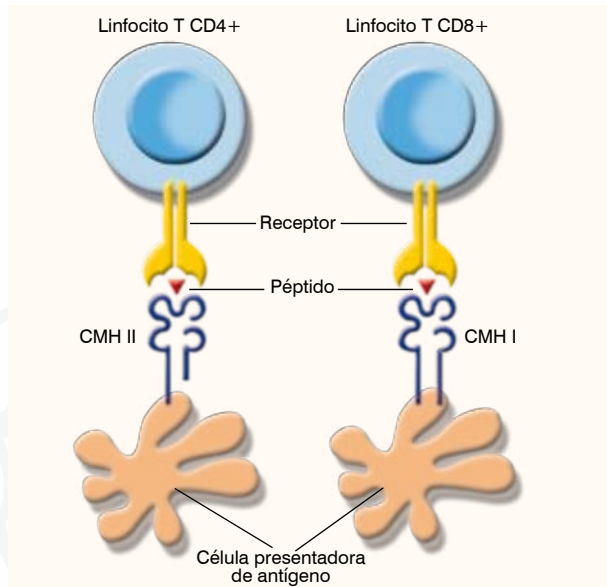


Figura 1. Para que una proteína extraña sea reconocida por un linfocito T, debe ser degradada en péptidos que luego tienen que formar complejos con moléculas de CMH clase I o II. Esta transformación de las proteínas en péptidos asociados al CMH se conoce como procesamiento antigénico. El que un antígeno sea procesado y presentado junto con una molécula de clase I o II, está determinado por la ruta por la que el antígeno penetra a la célula. Los linfocitos T CD8⁺ reconocen antígenos asociados a moléculas de clase I, en tanto que los linfocitos T CD4⁺ reconocen el antígeno asociado al CMH II.

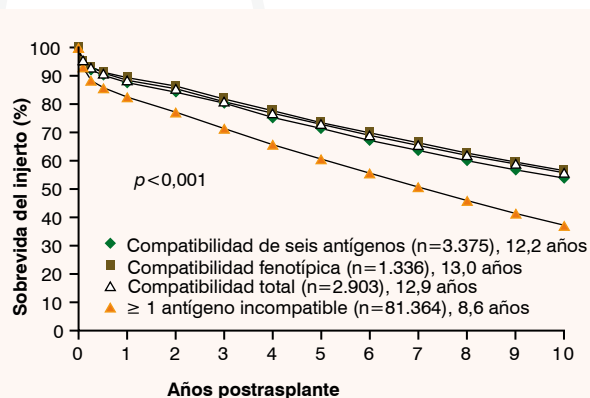


Figura 2. Tasas de supervivencia del injerto en los receptores de riñones de origen cadavérico compatibles e incompatibles según el HLA. Tomado y modificado de Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. N Engl J Med 2000; 343: 1078-1084.

menor de grupos estrechamente relacionados que comparten epítopes antigénicos y que son conocidos como grupos reactivos cruzados (CREGS). La compatibilidad entre los CREGS está asociada con una frecuencia reducida de episodios de rechazo y mejor supervivencia del injerto a largo plazo, similar a la compatibilidad HLA, mientras que los pacientes con incompatibilidad de CREGS tienen un mayor riesgo de desarrollar rechazo crónico [3-5].

La presentación de las moléculas HLA aloantigénicas dirige la inmuno-reactividad y regula la progresión hacia el rechazo. Las células T reconocen antígenos HLA extraños por medio del reconocimiento directo o indirecto. Por la vía directa, las células T CD4⁺ del paciente reconocen las moléculas HLA intactas en las células presentadoras de antígenos (CPA) del donante, lo que resulta en la producción de IL-2 que induce activación y proliferación de las células T CD8⁺ que infiltran el injerto y causan rechazo. Por la vía indirecta, las células presentadoras de antígeno del paciente infiltran el injerto y captan y procesan las moléculas HLA del donante, para luego realizar la presentación antigénica a los linfocitos T CD4⁺ en el bazo, los ganglios linfáticos o en el mismo injerto, con el fin de desencadenar las respuestas efectoras celulares y humores que ocasionan rechazo del órgano trasplantado.

Clasificación del rechazo

El rechazo de un aloinjerto se clasifica como hiperagudo, acelerado, agudo o crónico de acuerdo a los hallazgos histológicos y al momento de presentación después del trasplante [6]. El rechazo hiperagudo se caracteriza por una oclusión trombótica de la vasculatura del injerto que comienza minutos a horas después de la anastomosis entre los vasos del receptor y los del injerto, y es causado por aloanticuerpos preformados del receptor que se unen a los antígenos endoteliales del donante y producen la activación del complemento.

El rechazo acelerado ocurre dentro de los primeros días pos-trasplante y es producido por anticuerpos no fijadores de complemento que generan una respuesta de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, mediada por linfocitos NK y macrófagos.

El rechazo agudo se desarrolla después de la primera semana del trasplante, se caracteriza por tubulitis, inflamación intersticial y endotelitis, y es consecuencia del reconocimiento alógeno mediado por linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ principalmente.

Finalmente, el rechazo crónico se desarrolla meses a años después, se caracteriza por una oclusión lenta de las arterias del injerto como consecuencia de la proliferación de las células musculares lisas de la íntima e involucra mecanismos inmunológicos celulares y humores. En esta revisión sólo se hará énfasis en el rechazo crónico de aloinjertos, para lo cual se comenzará con su definición que ha sido tema de discusión.

Definición de rechazo crónico

El término rechazo crónico del injerto fue introducido por primera vez en 1960 en un modelo animal de rechazo de injerto de piel. Se denominó con este término al deterioro del injerto que ocurría tardíamente y que se caracterizaba por atrofia y fibrosis. En 1970 Jeannet reportó una estrecha correlación entre la presencia de anticuerpos circulantes específicos de donante y la existencia de lesiones arteriales estenóticas severas en aloinjertos renales resultando en un pobre pronóstico del injerto [7]. Posteriormente se introdujeron nuevos términos que indicaban rechazo crónico de acuerdo al órgano trasplantado: glomerulopatía del injerto en riñón, bronquiolitis obliterante en pulmones, arteriopatía coronaria en corazones, ductopenia biliar en hígado. Actualmente el término rechazo crónico sólo debe ser usado cuando hay mecanismos inmunológicos de alo-reconocimiento implicados en la disfunción tardía

del injerto, siendo el rechazo mediado por células y el rechazo humoral los mecanismos más importantes [8-11]. Sin embargo se deben tener en cuenta otras causas de disfunción tardía del injerto como son: edad avanzada del donante, muerte cerebral, mala calidad del órgano donado, tiempo de isquemia fría prolongada, infecciones virales (CMV, BK virus), enfermedades como diabetes e hipertensión, toxicidad por los medicamentos (anti-calcineurínicos), etc [4, 5, 12, 13].

Importancia del rechazo crónico en la pérdida de los aloinjertos

El rechazo crónico es la complicación más seria e intratable que compromete la supervivencia global, la supervivencia del injerto y la calidad de vida después del trasplante de riñón, corazón y pulmón. En el trasplante de riñón, la enfermedad se presenta como deterioro progresivo de la función renal, con proteinuria e hipertensión, que conlleva a insuficiencia renal crónica terminal con requerimiento de diálisis [5]; en el trasplante de corazón, el rechazo crónico se presenta como una obliteración gradual de los vasos sanguíneos del injerto y en el rechazo de pulmón como una obstrucción crónica e irreversible de la vía aérea.

Las características histopatológicas del rechazo crónico en el riñón se presentan en el glomérulo, los vasos, los túbulos y el intersticio, y son: la fibrosis y engrosamiento de la íntima arterial con la presencia de células mononucleares (arteriopatía del injerto), duplicación de la membrana basal glomerular, laminación de la membrana basal de los capilares peritubulares, atrofia tubular y depósitos de C4d en el glomérulo y/o los capilares peritubulares [14, 15]. Los daños glomerulares y túbulo-intersticiales, una vez establecidos, son irreversibles.

A pesar de que los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos (ver **figura 3**) participantes en el rechazo crónico son un punto importante de discusión, en esta revisión sólo se discutirá la disfunción tardía del injerto de causa inmunológica, centrada en el papel que juega el linfocito B y haciendo énfasis en el trasplante renal.

Linfocito B y rechazo crónico

El papel de la célula B en el rechazo crónico de trasplantes ha sido tradicionalmente limitado a la producción de anticuerpos (teoría humoral del trasplante) [16]. Estos anticuerpos se pueden unir directamente a los aloantígenos del injerto e iniciar una cascada de eventos inmunes que terminan con la disfunción del órgano trasplantado, lo cual puede ocurrir en forma aguda o crónica. Sin embargo, cada vez existe más evidencia de que la célula B contribuye a la patogénesis del rechazo en muchos otros caminos (ver **figura 4**) y actualmente es motivo de intensa investigación. Las células B pueden funcionar como células presentadoras de antígenos, y en este papel, tienen la habilidad de ser eficientes activadoras de los linfocitos T. La célula B también juega un papel en la producción de factores linfoangiogénicos, dirigiendo así la expansión del tejido y vasos linfáticos requeridos para soportar una respuesta inmune. Además, las células B pueden regular las células T, las células dendríticas y los macrófagos a través de la producción de citoquinas y anticuerpos reguladores [17].

Producción de anticuerpos por la célula B y su relación con el rechazo crónico

Las células B son generadas en la médula ósea donde sufren un proceso de maduración inicial, y posteriormente migran a la periferia en la etapa de células transicionales cuando aún son funcionalmente inmaduras y de corta vida. Las células B transicionales son transportadas por la sangre al bazo donde se desarrollan como células B maduras de larga vida. Las células B maduras recirculan entre los folículos linfoides del bazo y los ganglios linfáticos en busca

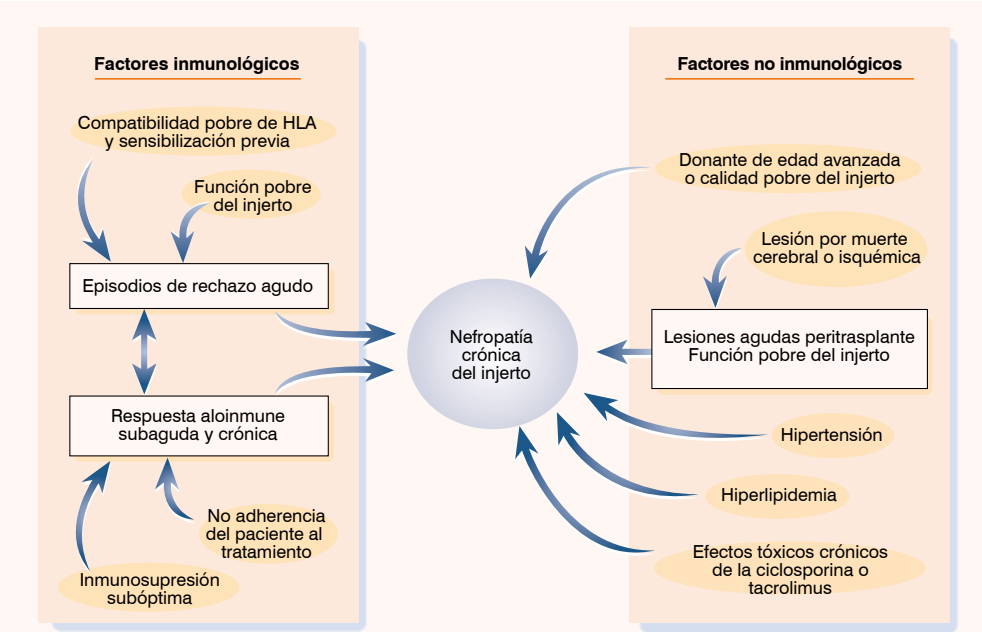


Figura 3. Patogénesis del rechazo crónico del injerto. El daño temprano del injerto como consecuencia de lesiones agudas y episodios de rechazo, tiene como resultado la pérdida funcional del injerto. Posteriormente, factores inmunológicos y no inmunológicos contribuyen al desarrollo del rechazo crónico. La edad del donante y la calidad del injerto son factores importantes de riesgo de falla crónica del injerto. Tomado y modificado de **Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB.** Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med 346: 580-590, 2002.

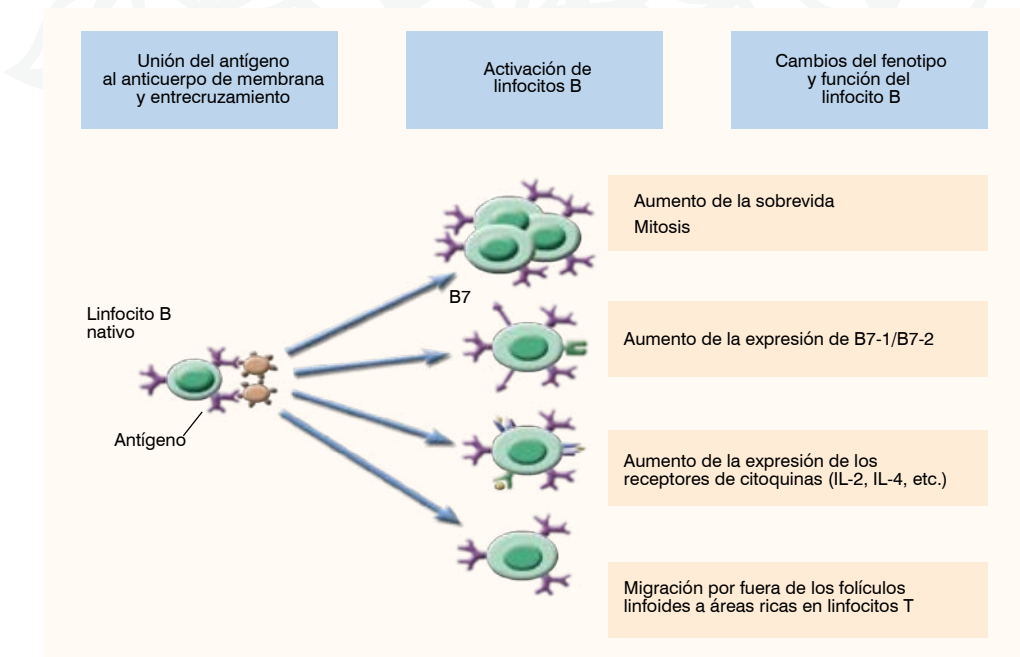


Figura 4. La unión del antígeno al receptor de la célula B tiene como resultado el entrecruzamiento de los receptores de la célula B, el cual induce varias respuestas celulares, incluyendo la mitosis, la expresión de moléculas de superficie nuevas y la migración de las células alteradas.

de antígenos y cuando los encuentran sufren un proceso de estimulación y selección en los centros germinales con la ayuda de los linfocitos T CD4⁺. Normalmente, el desarrollo de la respuesta adaptativa inmune humoral requiere al menos una semana y resulta en la producción de anticuerpos específicos de alta afinidad inicialmente del tipo inmunoglobulina (Ig) M y posteriormente del tipo IgG [18].

En las respuestas inmunitarias humorales de rechazo, los linfocitos B son activados por aloantígenos y se convierten en células plasmáticas secretoras de anticuerpos que están involucrados en la disfunción temprana y tardía de los injertos. En el caso del rechazo crónico, los anticuerpos están dirigidos principalmente contra los antígenos del complejo mayor y menor de histocompatibilidad.

Los anticuerpos juegan un papel destacado en la patogénesis del rechazo crónico del injerto, de lo cual existen algunas evidencias [19-22]. En un modelo animal de trasplante de corazón, la inyección continua de anticuerpos anti-donante fue suficiente para inducir lesiones coronarias crónicas [20]; en otro modelo, los ratones deficientes en células B fallaron en desarrollar las lesiones coronarias típicas del rechazo crónico [21]; y en otro, la transferencia de anticuerpos donante-específicos a un ratón deficiente de inmunoglobulinas reprodujo las lesiones [22].

Los anticuerpos circulantes anti-HLA donante-específicos están presentes meses a años antes de la disfunción del injerto, lo que indica que el proceso de injuria mediada por los anticuerpos es lento y se reporta que cursa por cuatro estadios de duración variable [23]. Durante el primer estadio se generan los anticuerpos anti-donante sin repercusiones en el injerto. En el segundo estadio hay evidencia de actividad de los anticuerpos y activación del complemento en el injerto con deposición de C4d en los capilares peritubulares y del glomérulo, pero sin evidencia clínica ni histológica de lesión del injerto. Estas dos primeras etapas cumplen los criterios de acomodación que significa resistencia del injerto a los anticuerpos, como se discutirá más adelante. En el estadio III hay cambios histológicos pero la función del injerto es normal. Finalmente, en el estadio IV, sumado a lo anterior, ocurre disfunción del injerto, como se observa en la **figura 5**.

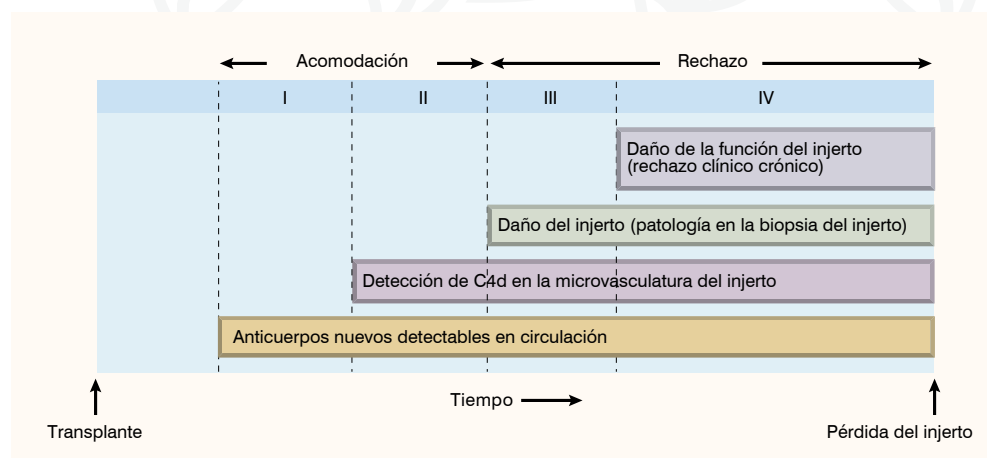


Figura 5. Etapas del rechazo crónico. Los anticuerpos específicos para los antígenos del injerto (generalmente moléculas HLA) pueden producirse en cualquier momento luego del trasplante. Los pacientes pre-sensibilizados tienen anticuerpos circulantes específicos antes del trasplante, los cuales por lo general causan rechazo hiperagudo inmediato). El tiempo entre las etapas puede variar entre unos días (rechazo agudo), a meses o años (rechazo crónico). Las dos primeras etapas deben cumplir los criterios para la acomodación, ya que en el injerto no se encuentra daño patológico a pesar de la presencia de anticuerpos circulantes. Tomado y modificado de **Colvin RB, Smith RN.** Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 807-817.

Hay al menos cuatro mecanismos que explican cómo los aloanticuerpos pueden causar arteriopatía del injerto [24]:

1. Activación de las células endoteliales y las células de músculo liso mediada por anticuerpos [25].
2. Activación de la cascada del complemento por la vía clásica [26].
3. Interacción de los anticuerpos con los macrófagos y otros leucocitos por medio de sus receptores Fc, mecanismo que se conoce como citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos [27, 28].
4. Optimización de la presentación de los aloantígenos a los linfocitos T [29].

Durante el rechazo agudo hay una producción importante de aloanticuerpos cuyo rol para inducir el rechazo crónico es incierto. Sin embargo, el desarrollo de aloanticuerpos anti-HLA de clase I o II después del trasplante puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico independiente de que se presente o no rechazo agudo [30]. En un trasplante renal, el rechazo agudo es el factor de riesgo independiente más importante para el pronóstico del injerto a largo plazo y es un determinante mayor para la nefropatía crónica del injerto. El tipo, severidad, frecuencia, tiempo de ocurrencia y la respuesta al tratamiento anti-rechazo determinan el pronóstico y su progresión a nefropatía crónica del injerto [4, 31-35]. Lee y colaboradores reportaron en un estudio que todas las pérdidas de injerto renal asociadas a rechazo crónico fueron precedidas por el desarrollo de anticuerpos anti-HLA [36]. Mauiyyedi encontró que los anticuerpos juegan un rol importante en la patogénesis de la nefropatía crónica del injerto en el 61% de los casos, al detectar C4d en 23 de 28 biopsias de pacientes con nefropatía crónica del injerto [15]. Estudios posteriores por Theruvath [37] y Regele [38] han mostrado menores tasas de positividad para C4d (13% y 34%, respectivamente) en biopsias de nefropatía crónica del injerto. Sin embargo, Nickleit y colaboradores sugieren que el C4d es un marcador de rechazo agudo y no de crónico [39], lo que aumenta la controversia respecto a este tema.

Los receptores de trasplantes que exhiben una respuesta humoral inmune contra el injerto tienen menor supervivencia del injerto y un incremento del riesgo de desarrollar rechazo crónico y arteriosclerosis del trasplante. La presencia de anticuerpos anti-HLA clase I del tipo IgG demostrados por la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) o por ELISA, está correlacionada con una pobre supervivencia del injerto a corto y largo plazo [40-46]. Algunos autores proponen que los anticuerpos anti-HLA clase I tienen un efecto más deletéreo para el injerto que los anticuerpos anti-HLA clase II, debido a la diferente distribución de estos grupos de antígenos [41, 47]. Los antígenos anti-HLA clase I están presentes en todas las células del órgano trasplantado, mientras que los antígenos anti-HLA de clase II son expresados principalmente en las células presentadoras de antígeno (CPA). Por lo tanto, después de que las CPA del donante desaparecen, el estímulo para la producción de anticuerpos anti-HLA clase II disminuye significativamente [41]. Sin embargo, Gloor reportó en un estudio de 524 pacientes trasplantados renales, que el 21% de los pacientes tenía anticuerpos contra el HLA de clase II. Durante el seguimiento de estos pacientes a 5 años, el 60% de los pacientes desarrolló rechazo crónico mediado por anticuerpos, mientras la incidencia de rechazo crónico en el grupo de pacientes sin anticuerpos donante-específicos fue de sólo 9% [48]. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios similares que demuestran un importante impacto negativo de los anticuerpos anti-HLA clase II en la sobrevida del injerto a largo plazo [49-51]. La explicación de la importancia de los anticuerpos anti-HLA clase II en el rechazo crónico mediado por anticuerpos, se basa en la fuerte expresión de moléculas HLA clase II en células endoteliales de los capilares glomerulares y peritubulares, que coincide con la distribución de los depósitos de C4d [51-55].

Los anticuerpos preformados contra moléculas HLA clase I y II son principalmente del tipo IgG y pueden desarrollarse en pacientes que han estado en contacto con aloantígenos tipo HLA a través de transfusiones, embarazos o trasplantes previos [56]. Los anticuerpos preformados son usualmente específicos contra los antígenos del CMH, y al unirse a las células endoteliales causan disrupción del endotelio y activan la cascada del complemento, lo que expone la matrix celular a la sangre produciendo agregación plaquetaria y formación de trombos, causando un rechazo hiperagudo del injerto, que termina con la pérdida inmediata del injerto sin dar lugar a que se presente rechazo crónico. Por el contrario, el desarrollo de anticuerpos contra el injerto después del trasplante causa lesiones repetitivas que se alternan con cicatrización, lo que contribuye a la disfunción tardía y pérdida progresiva del injerto [57]. Teraski en un estudio prospectivo de más de 2.000 pacientes trasplantados de riñón, demostró que el grupo de pacientes que había desarrollado anticuerpos anti-HLA tenía mayor incidencia de pérdida del injerto a 2 años, comparado con el grupo que no había desarrollado los anticuerpos, diferencia que fue estadísticamente significativa (15,1% versus 6,8%, respectivamente) [58].

Anticuerpos anti-HLA clase I y células endoteliales

Las células endoteliales representan el contacto inicial entre el sistema inmune y el órgano trasplantado y son las encargadas de facilitar y regular la migración celular al parénquima del injerto y a la circulación. Estas células expresan moléculas del CMH y son un blanco de la inmunidad humoral y celular [59]. Las moléculas HLA de clase I de las células endoteliales y del músculo liso tienen la característica de transmitir señales que estimulan la proliferación celular [60]. Los anticuerpos contra estas moléculas promueven la proliferación por medio de la inducción de la expresión del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos en la superficie celular y por aumento de la respuesta a este factor [61-63]. Este mecanismo es uno de los principales implicados en el rechazo crónico y está estrechamente relacionado con la arteriopatía del injerto [64].

Anticuerpos contra el antígeno A asociado a la cadena del CMH clase I (MICA)

El gen MICA es un gen polimórfico, está localizado cerca del gen HLA-B y está relacionado con los genes del CMH clase I. Los MICA son glucoproteínas de superficie con funciones relacionadas con la inmunidad innata y son expresados en células endoteliales, células dendríticas, células epiteliales y fibroblastos. Los MICA pueden ser blanco de la inmunidad humoral y como no se expresan en los linfocitos no son detectados por las pruebas convencionales de detección de aloanticuerpos. Zou demostró que los pacientes trasplantados renales que tenían anticuerpos anti-MICA presentaban una menor supervivencia del injerto a un año de seguimiento y paradójicamente el efecto fue mayor en los pacientes con mejor compatibilidad HLA [65].

Anticuerpos contra antígenos no HLA

Una buena compatibilidad HLA-A, HLA-B y HLA-DR no garantiza un trasplante libre de rechazo. Otros anticuerpos con un papel menos establecido han sido implicados en el rechazo crónico del trasplante y están dirigidos contra células epiteliales, endoteliales, mesangiales y cardíacas, entre otras [66]. Estos anticuerpos pueden formarse después del trasplante o pueden estar preformados y se clasifican como anticuerpos no HLA. La atención ha sido centrada principalmente en los anticuerpos anti-endoteliales por su papel en la vasculopatía crónica del injerto [24, 67-70] y en los anticuerpos anti-epiteliales por su papel en la bronquiolitis obliterante en el injerto pulmonar [71].

Dentro de los antígenos endoteliales, el más inmuno-reactivo ha sido el filamento intermedio llamado vimentina que se expresa en la superficie de las células endoteliales que han sufrido apoptosis o necrosis. Los pacientes de trasplante de corazón que desarrollan anticuerpos contra este antígeno tienen mayor riesgo de desarrollar vasculopatía del injerto cardiaco [72, 73]. En riñones, la vimentina se encuentra en arterias y capilares glomerulares y durante el daño tisular su expresión está aumentada, lo que induce la formación de anticuerpos que pueden estar asociados a la vasculopatía crónica del injerto renal [74]. Otras células que pueden inducir la formación de anticuerpos por medio de expresión de vimentina son los macrófagos, fibroblastos, plaquetas y células del músculo liso [75].

Los anticuerpos dirigidos contra el receptor tipo 1 de la angiotensina II que es expresado por el músculo liso vascular, están implicados en la hipertensión severa, disfunción del injerto y necrosis arterial fibrinoide de aloinjertos renales humanos [76].

Un antígeno endotelial que está en estudio es la neuropilina 2 (np2) que es un receptor para el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF) y por lo cual los anticuerpos dirigidos contra este antígeno podrían estar implicados en la proliferación endotelial y contribuir a la vasculopatía del injerto [77].

En modelos de rata de rechazo de injertos, los anticuerpos dirigidos contra el antígeno perlecán, la proteína de la membrana basal agrin, y el colágeno tipo IV y VI fueron asociados con rechazo crónico del injerto renal [78-80].

C4d como indicador de rechazo mediado por anticuerpos

C4d es una molécula inactiva de 42 kDa, generada durante la activación de la vía clásica del complemento por los anticuerpos donante-específicos, y resulta de la degradación de la fracción C4b por el factor I en compañía de CD46, como se observa en la **figura 6**. En este proceso también se genera C4c que es una molécula soluble [8, 81]. C4d se une covalentemente al tejido del injerto por medio de un grupo tioéster reactivo y permanece allí durante varios días o semanas donde puede ser detectado por coloraciones especiales [82]. En el rechazo humoral de aloinjertos renales, C4d se detecta principalmente en los capilares peritubulares, lo que indica que el principal blanco de los aloanticuerpos está dentro de la microcirculación [83, 84]. Los

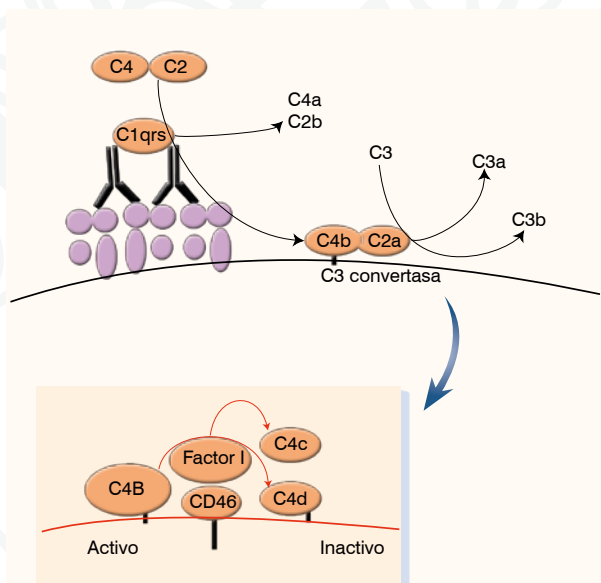


Figura 6. Generación de C4d. Los aloanticuerpos fijadores de complemento unidos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad del donante inducen la formación de C1qrs, el cual realiza la conversión de C4 y C2 a C4a, C4b, C2a y C2b. El complejo C4bC2a se deposita en la membrana de la célula blanco, para formar la C3 convertasa que cliva a C3 en la vía clásica del complemento. Por otro lado, el factor I y CD46 inactivan el complejo C4bC2a realizando clivaje de C4b en C4c y C4d. C4d permanece unido a la superficie celular pero en una forma inactiva y es la molécula que podemos detectar en la biopsia. Tomado y modificado de **Vongwiwatana A, Tasanarong A, Hidalgo LG, Halloran PF.** The role of B cells and alloantibody in the host response to human organ allografts. *Immunol Rev* 2003; 196: 197-218.

depósitos de C4d preceden y permiten la predicción de la glomerulopatía crónica del injerto, lo que es consistente con la hipótesis de que C4d identifica un estadio temprano de esta glomerulopatía [38]. Un año después del trasplante, cerca de un tercio de los pacientes trasplantados renales tienen evidencia de rechazo crónico mediado por anticuerpos en la forma de depósitos de C4d [14, 38]. La mayoría de los pacientes con estos depósitos tienen anticuerpos específicos de donante contra el HLA. La detección de C4d en capilares es un factor pronóstico independiente de pérdida del injerto a corto y largo plazo [15, 85-88]. Actualmente se recomienda que la tinción de C4d se realice en todas las biopsias de aloinjerto renal porque su positividad puede tener implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Criterios diagnósticos de rechazo crónico de aloinjerto renal mediado por anticuerpos

Dado que las causas de nefropatía crónica del injerto son múltiples, es importante establecer el diagnóstico de rechazo crónico como causa de la disfunción renal. No existen criterios lo suficientemente sensibles y específicos que nos permitan realizar un diagnóstico certero de rechazo crónico. Basado en criterios clínicos, serológicos e histopatológicos, Takemoto propuso los siguientes criterios para diagnosticar el rechazo crónico de injerto renal mediado por anticuerpos [23]:

1. **Clínico:** evidencia de disfunción crónica del injerto
2. **Serológico:** evidencia de anticuerpos anti-HLA
3. **Histológico:** evidencia de nefropatía crónica del injerto (al menos tres de los siguientes cuatro parámetros)
 - Fibrosis de la íntima arterial
 - Duplicación de la membrana basal glomerular
 - Fibrosis intersticial, atrofia tubular
 - Laminación de la membrana basal de los capilares peritubulares
4. **Inmunopatológico:** evidencia de acción de anticuerpos en el tejido (presencia de C4d en capilares peritubulares).

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que el no encontrar anticuerpos anti-HLA no descarta el rechazo crónico porque estos anticuerpos pueden estar unidos al tejido y no ser detectados serológicamente [57, 89, 90]; y el no encontrar el C4d tampoco lo descarta porque en el momento de la biopsia, esta fracción del complemento puede no estar presente porque ya fue degradada [91]. Además, los mecanismos celulares también juegan un papel fundamental en el rechazo crónico y los criterios de Takemoto sólo tienen en cuenta los mecanismos humorales.

Factores de riesgo para el desarrollo de rechazo mediado por anticuerpos

Como ya se ha mencionado, cada vez hay más evidencia de que los anticuerpos donante-específicos pueden contribuir al desarrollo del rechazo crónico [15, 92-96]. La combinación de la historia del paciente y los eventos pos-operatorios pueden ser usados para identificar a los pacientes que tienen un riesgo incrementado de rechazo crónico mediado por anti-

cuerpos, quienes se benefician del monitoreo de aloanticuerpos pos-trasplante. Entre los factores de riesgo más importantes están: 1) la presencia de anticuerpos donante-específicos al momento del trasplante; 2) la presencia de anticuerpos específicos contra antígenos que no son del donante [16]; 3) el rechazo temprano en un trasplante previo [97]; 4) anticuerpos donante-específicos históricos; 5) niveles altos pre-trasplante de CD30 soluble [41, 98, 99]; 6) sensibilización potencial previa con un antígeno del donante; 7) eventos pro-inflamatorios en el periodo pos-trasplante como infección o re-intervención quirúrgica; y 8) el paciente que ha sido desensibilizado previamente [92].

Linfocitos B como células presentadoras de antígeno en trasplantes y su relación con el rechazo crónico

Además de producir anticuerpos, las células B pueden ser potentes células presentadoras de antígeno, gracias a que expresan altos niveles de moléculas HLA clase II y moléculas coestimuladoras. Este tipo de células pueden infiltrar el injerto y a través de sus inmunoglobulinas (Ig) de superficie IgD e IgM, captan las moléculas HLA del injerto, internalizan el complejo Ig-HLA, rompen las moléculas de HLA en alo péptidos, cargan estos alo péptidos en la hendidura de sus propias moléculas HLA de clase II y las regresan a la superficie celular donde posteriormente presentan el péptido a las células T CD4⁺ (vía indirecta) [56]. Este mecanismo de presentación parece ser el más importante en la activación de las células B en la progresión hacia rechazo crónico y cobra especial importancia ante concentraciones bajas de antígeno [5, 100-102]. Noorchashman encontró que la supervivencia de un injerto cardiaco fue significativamente mayor en un grupo de ratones con deficiencia inducida de moléculas HLA clase II en las células B, demostrando así que la presentación indirecta del aloantígeno por las células B juega un papel importante en la progresión eficiente del rechazo del injerto tanto por mecanismos humorales como celulares [103]. Sin embargo, algunos estudios en modelos animales sugieren que el rechazo agudo o crónico puede ocurrir en ausencia de presentación de antígenos por el CMH clase II y que por lo tanto la célula B no es indispensable para este proceso [104, 105]. Faltan estudios clínicos que demuestren el papel del linfocito B como célula presentadora de antígeno en la progresión hacia rechazo crónico de un injerto.

Los linfocitos B pueden reconocer los aloantígenos en los órganos linfáticos secundarios o dentro del injerto. Una vez encuentran el antígeno, los folículos primarios crecen y se convierten en folículos secundarios los cuales están compuestos de un anillo de células B que rodean un centro germinal que contiene células B y células T CD4⁺ proliferando. En la periferia del folículo secundario (por fuera del centro germinal), algunas células B proliferan y se diferencian en células plasmáticas de corta vida que inician la producción de anticuerpos. Dentro del centro germinal, algunas células B se convierten en células B de memoria y las otras sufren en sus receptores reordenamiento de las regiones de unión al antígeno en un proceso denominado hipermutación somática, que permite la formación de anticuerpos con mayor afinidad. Para todos estos procesos de activación de la célula B es fundamental la ayuda del linfocito T CD4⁺ (ver **figura 7**).

Cooperación entre las células B y T en el rechazo crónico

Las células B contribuyen tanto al rechazo humoral como celular por medio de la interacción que establecen con el linfocito T en el proceso de presentación antigénica. Las células T necesitan al menos dos señales para su activación y proliferación y en este sentido la célula B es fundamental, lo que indica que la célula B no sólo está implicada en la producción de anticuerpos, sino que también juega un papel destacado en la dirección hacia la respuesta efectora de los linfocitos T. La primera señal es mediada a través del receptor de la célula T por medio de su interacción con el antígeno presentado por el CMH clase II. La segunda, es

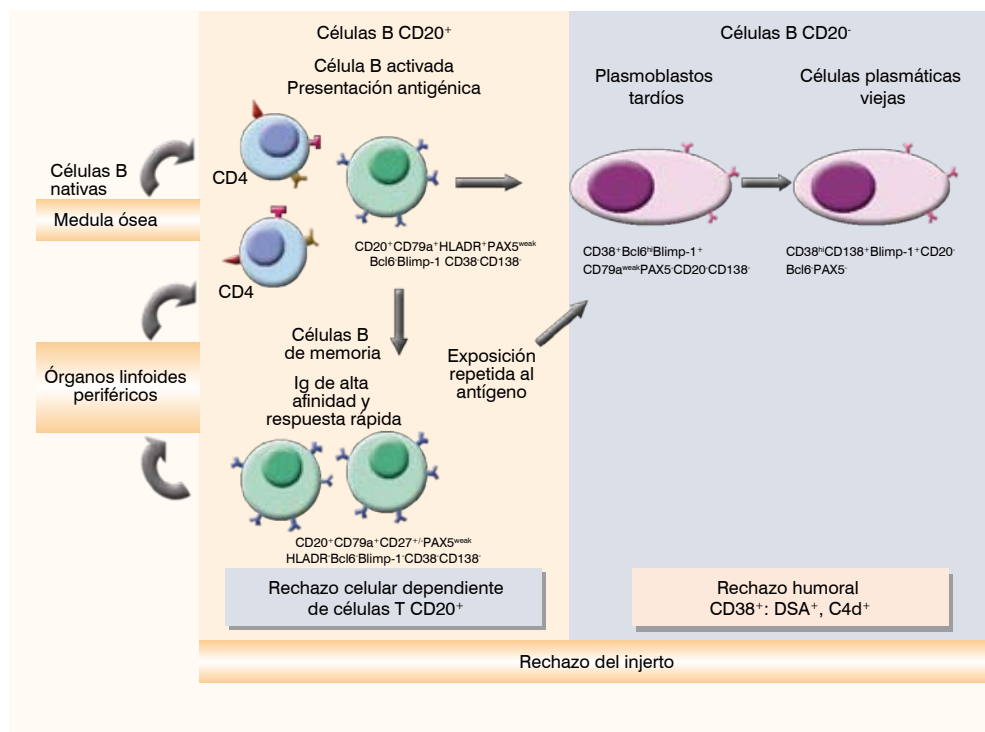


Figura 7. Papel del linfocito B en el rechazo del injerto renal. Las células B nativas alcanzan la maduración completa en la médula ósea y migran a los ganglios linfáticos, donde se produce la presentación antigénica. Las células B activadas recirculan al injerto lesionado a través de los nuevos vasos linfáticos aferentes creados, como respuesta a CXCL13, STAT-1, y VEGF. Las células B CD20⁺ derivadas del receptor, presentan el antígeno de los donantes (HLADR⁺) a las células T CD4⁺ cebadas y, con exposición antigénica repetida, pueden diferenciarse en células B de memoria de alta afinidad que pueden persistir en los folículos "ectópicos" del injerto, apoyando el rechazo celular dependiente de células T. Tomado y modificado de Zarkhin V, Kambham N, Li L, Kwok S, Hsieh SC, Salvatierra O, et al. Characterization of intra-graft B cells during renal allograft rejection. *Kidney International* 2008; 74: 664-673.

una señal coestimuladora transferida a través de receptores de la superficie celular con sus ligandos. Las principales señales coestimuladoras implicadas en la activación de los linfocitos B y T en el rechazo crónico son las interacciones CD40-CD40L, B7-CD28 y B7h-ICOS [5, 106-108]. B7h es expresado constitutivamente en las células B y es inducible en monocitos, células dendríticas, fibroblastos y células endoteliales [109, 110]. La interacción B7h-ICOS también es importante para el desarrollo de las respuestas efectoras de las células CD4⁺ y CD8⁺ [111, 112]. Las células T activadas inducen, por medio de citoquinas como la IL-2 y la IL-4, la proliferación de los linfocitos B, la maduración de la afinidad de los anticuerpos, el cambio de isotipo, la diferenciación hacia células plasmáticas de larga vida y células B de memoria [113]. Las células plasmáticas de larga vida migran hacia la médula ósea y la pulpa roja del bazo y continúan produciendo anticuerpos en forma indefinida sin requerir de la ayuda de los linfocitos T [114]. No se conoce si los anticuerpos que son específicos de antígeno persisten como consecuencia de la longevidad de las células plasmáticas o como consecuencia de la generación continua de nuevas células B de memoria.

Regulación de los linfocitos T, células dendríticas y macrófagos por las células B

Un subgrupo de células T conocidas como células T reguladoras (CD4⁺CD25⁺) son fundamentales en la tolerancia a antígenos propios y extraños, y al parecer un subgrupo de

células B reguladoras (Bregs) con papel similar no se queda atrás en esta importante función de homeostasis del sistema inmune. Es bien conocido el mecanismo regulador de las células B, a través de la producción de anticuerpos que interactúan con el receptor FcγIIB que se encuentra en la superficie de los macrófagos, células dendríticas y en la misma célula B. Este fenómeno se conoce como retroalimentación por anticuerpos y su importancia se demuestra por la síntesis incontrolada de anticuerpos que se ve en ratones en los que se ha inactivado el gen que codifica el receptor FcγIIB [115, 116]. Sin embargo, cada vez hay más evidencia del papel de la célula B en el proceso de regulación de los linfocitos T, células dendríticas (CD) y macrófagos por medio de la producción de citoquinas como la IL-10, IL-16, TGF-β y quimocinas como MIP1α y MIP1β [117-120]. Este mecanismo de regulación ha sido estudiado principalmente en modelos experimentales animales de patologías con una base autoinmune como la artritis inducida por colágeno, la diabetes tipo 1, la enfermedad inflamatoria intestinal, la encefalomiелitis, la hipersensibilidad por contacto y el lupus [121-126]. La citoquina reguladora mejor estudiada en estos experimentos ha sido la IL-10, la cual tiene propiedades anti-inflamatorias y supresoras en la mayoría de las células hematopoyéticas [102]. Fillatreau estudió un modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental y encontró que la recuperación de la enfermedad fue dependiente de la presencia de células B productoras de IL-10 en respuesta al autoantígeno [127]. Por su parte, Moulin demostró en un modelo murino que en ausencia de linfocitos B, las células dendríticas producían mayores cantidades de IL-12 al no tener el efecto inhibitorio de la IL-10 y favorecían así la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ hacia una respuesta Th1 [117]. En ratones se han identificado varios subtipos de células B reguladoras con los siguientes fenotipos [128]: CD19⁺ CD43⁻ CD21^{high} CD23⁺ CD24^{high} IgD⁺ IgM⁺; CD19⁺ CD1d⁺ CD21⁺ CD23⁻ IgM⁺ CD24⁺ CD62L⁺ AA4^{int} CD1d^{high}; CD19⁺ CD43⁺ CD5⁺; CD19⁺ CD43⁻ CD80⁺ CD86⁺ CD40⁺. Estos modelos murinos han mostrado que la principal fuente de producción de IL-10 son las células B reguladoras transicionales 2, precursoras de la zona marginal (T2-MZP Bregs) que se caracterizan por su fenotipo IgM CD1d^{high} CD21⁺ CD23⁺ CD24⁺. En el campo de los trasplantes las células B reguladoras han sido poco estudiadas y su papel en la tolerancia inmunológica de aloinjertos está por determinarse.

Quemoquinas, linfoangiogénesis y células B

Las quemoquinas y sus receptores son moléculas fundamentales en el proceso de linfoangiogénesis por medio del reclutamiento, activación y diferenciación de los leucocitos. Así por ejemplo, los linfocitos B son reclutados en el órgano que sufre rechazo gracias a la quemoquina CXCL10 y sus receptores CCR5 y CXCR3, y a las quemoquinas CXCL13 y CXCR5 y su receptor común CCR1 [17].

Está demostrado que los aloinjertos pueden convertirse en nuevos sitios de formación de tejido linfoide organizado [17, 118]. Esto es posible gracias a la estimulación del endotelio que ocurre como consecuencia de la presentación de antígenos a los linfocitos T por medio de las células presentadoras de antígeno del receptor (presentación indirecta) y por la secreción de factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) por células como los linfocitos B. Los nuevos vasos linfáticos formados son una ruta de entrada y salida de las células B durante el rechazo y la IL-16 producida por estas células favorece la migración de los linfocitos T y las células dendríticas [129]. Al comparar el tejido linfático de riñones normales con el tejido linfático de aloinjertos renales humanos con rechazo crónico, Kerjaschiki demostró que estos últimos tenían una densidad de tejido linfático 50 veces mayor y tenían además infiltrados nodulares organizados con células T y B, células dendríticas y células plasmáticas [130]. En estos estudios, los infiltrados celulares expresaron el receptor de quemoquina 7 (CCR7) y el endotelio de los vasos linfáticos expresaron la quemoquina CCL21 (ligando de CCR7). Lo anterior indica que el nuevo tejido linfático en el injerto puede ser un sitio de interacción entre los linfocitos B y T, y un nicho para las células plasmáticas de larga vida [131]. La secreción de

interferón gama y de otras citoquinas en el nuevo tejido linfático, disminuye la sobrevivencia del injerto al incrementar la expresión de moléculas y por lo tanto proveer más blancos antigénicos para los anticuerpos [132, 133].

Células B de memoria en rechazo crónico

Las células B que expresan anticuerpos con alta afinidad por el antígeno específico se pueden convertir en células B de memoria y en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Las células B de memoria que producen anticuerpos anti-HLA persisten por años después del evento sensibilizador. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la persistencia de niveles detectables de estos aloanticuerpos específicos: células plasmáticas de larga vida; antígeno reactivo cruzado que estimula crónicamente a los linfocitos B específicos del antígeno; persistencia de los antígenos del donante; persistencia del antígeno en las células B; persistencia de células alogénicas circulantes. Estos mecanismos no son excluyentes y es posible que más de uno esté implicado en el rechazo crónico de un paciente en particular [12].

Las células B de memoria generadas durante la primera exposición al antígeno, responden a exposiciones posteriores con el mismo antígeno en forma más rápida, específica y potente. Las células B de memoria tienen receptores de alta afinidad gracias a la maduración de la afinidad que obtienen durante la primera respuesta. Una vez activadas, estas células B sufren una rápida expansión clonal y comienzan a producir grandes cantidades de anticuerpos principalmente del tipo IgG.

Acomodación como mecanismo de tolerancia

La acomodación es la resistencia de un injerto a la lesión inducida por los anticuerpos específicos y por la fijación del complemento, y que se da gracias al cambio en las propiedades funcionales de los anticuerpos y/o del antígeno [8, 134].

El fenómeno de la acomodación fue observado inicialmente en receptores de aloinjertos renales ABO incompatibles en quienes la depleción de los anticuerpos circulantes que eran específicos para estos antígenos en el momento del trasplante, permitía la supervivencia inmediata del injerto al no presentarse el rechazo hiperagudo; sin embargo, un rebote de las concentraciones de anticuerpos dentro de los primeros 10 días coincidía con rechazo en el 90% de los casos. Después de 21 días, con los injertos que no eran rechazados, no había correlación entre el título de anticuerpos y la presentación de rechazo, y aunque los títulos de anticuerpos regresaran a los niveles pre-trasplante o más altos, el injerto continuaba funcionando [135, 136].

Los cambios en el injerto que pueden llevar a la acomodación incluyen: modificaciones o pérdida de aloantígenos; control de la activación del complemento; resistencia a la lesión mediada por complemento; y, cambios en el subtipo de anticuerpos por unos menos tóxicos [137]. Yu y Mohiuddin demostraron que el cambio de isotipo de IgM o IgG1 hacia IgG2 favorece la acomodación porque IgG2 es un anticuerpo menos eficiente en la activación del complemento e inhibe por competitividad la unión de anticuerpos más citotóxicos [138, 139].

La tolerancia a los efectos de los anticuerpos y el complemento se da por la resistencia desarrollada por el endotelio del injerto a través de la expresión de proteínas citoprotectoras [140]. Los xenoinjertos de roedores acomodados tienen incrementada la expresión de las proteínas anti-apoptóticas BCL-2, BCL-X_L y hemo-oxigenasa 1 (HO1) [141]. La expresión incrementada de BCL-X_L se encontró en el endotelio de injertos renales de pacientes con anticuerpos HLA donante-específicos [142]. Otros estudios han mostrado que las bajas concentraciones de anticuerpos específicos HLA clase I incrementan la expresión de BCL-2, BCL-X_L y HO1, e incrementan la actividad de la fosfatidil inositol 3 quinasa y AKT, las cuales fosforilan e

inactivan la proteína pro-apoptótica BAD (antagonista BCL-2 de muerte celular) [143]. Los injertos humanos acomodados presentan expresión de genes diferentes como TNF y mucina-1, pero se esperan más estudios [144].

En la acomodación, los fragmentos tempranos del complemento como C4d pueden estar presentes en las biopsias, pero la cascada de activación completa parece ser interrumpida por moléculas como el heparán sulfato [145]. Por lo tanto, a pesar de la detección de C4d en los vasos sanguíneos que indicaría rechazo humoral, cuando hay acomodación, la función y la estructura del injerto es relativamente normal.

No es claro si los injertos con buena función pero que tienen aloanticuerpos están siendo afectados en forma imperceptible. La molécula de C4d puede ser considerada un signo de rechazo humoral o un reflejo de la acomodación, de ahí la importancia del cuidado que se debe tener en la decisión de implementar terapias dirigidas a la remoción de los anticuerpos [8, 145-148]. La exposición de células cultivadas o en órganos vivos con dosis subtóxicas de anticuerpos y/o complemento induce resistencia a la lesión mediada por el complemento, lo que puede permitir la tolerancia a través del mecanismo de la acomodación [149].

En los injertos HLA-incompatibles, los aloanticuerpos pueden ser encontrados en ausencia de disfunción clínica del injerto. Sin embargo, como ya se ha mencionado, los pacientes con anticuerpos HLA-específicos tienen una mayor probabilidad de pérdida del injerto, indicando que, si la acomodación ocurre, es transitoria o insuficiente para prevenir el rechazo crónico mediado por anticuerpos.

Para que se dé el proceso de acomodación se necesita tiempo. Un paciente sensibilizado que es trasplantado no tiene oportunidad de desarrollar este mecanismo y sufre un rechazo inmediato. Después del trasplante, el injerto puede presentar una acomodación parcial lo que atenuaría y retardaría el proceso del rechazo mediado por anticuerpos. En algunos casos la acomodación puede ser suficiente solamente para prevenir el rechazo agudo, pero insuficiente para prevenir el rechazo crónico. Colvin y Smith proponen que el rechazo crónico mediado por anticuerpos es una forma de rechazo agudo mediado por anticuerpos parcialmente acomodado, por lo tanto medicamentos que promuevan la acomodación efectiva podrían ser potencialmente útiles en la clínica [11].

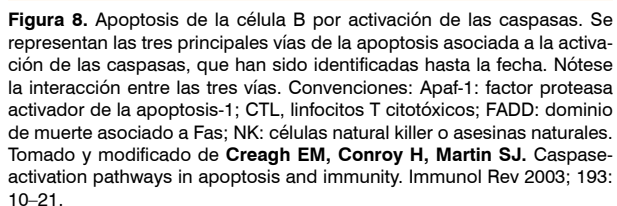
Apoptosis de las células B

La apoptosis hace alusión a la muerte celular programada sin producir una respuesta inflamatoria y se caracteriza morfológicamente por la condensación de la cromatina, a menudo acompañada de la fragmentación del núcleo [150]. En las células B maduras este mecanismo cumple los siguientes objetivos [151]:

- Asegurar la homeostasis de la población de células B en la periferia.
- Contribuir al mantenimiento de las células B de tolerancia en los centros germinales.
- Garantizar la precisión de la activación y especificidad de los linfocitos B en la respuesta de anticuerpos por medio de la eliminación de las células B irrelevantes que pueden ser reclutadas.
- Selección negativa de las células B mutadas y que tienen baja afinidad por los antígenos en el centro germinal.

La apoptosis de las células B puede darse por la activación de las proteínas denominadas caspasas, que puede ser estimulada por una de las siguientes vías [150-152]:

- El rechazo crónico mediado por linfocitos B es una entidad de muy difícil tratamiento y en la mayoría de los casos termina con la pérdida del injerto. Este tipo de rechazo es resistente a los



corticosteroides y a los tratamientos con anticuerpos anti-linfocito. La eficacia de inmunosupresores como tacrolimus, micofenolato mofetil, sirolimus y everolimus, usados solos o en combinación para controlar la inmunidad humoral en pacientes con disfunción tardía del injerto, está siendo investigada pero los resultados han sido poco alentadores. Otros tratamientos como plasmaféresis, inmunoglobulina IV y rituximab han mostrado beneficio en el tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos, pero su papel para el tratamiento de rechazo crónico está por definirse. Están en proceso de experimentación medicamentos que bloquean las señales coestimuladoras de la presentación antigénica como CTLA-4 o que bloquean las citoquinas implicadas en la activación de linfocitos B como BAFF. Además, en el rechazo humoral crónico, se está haciendo énfasis en la consecución de medicamentos que produzcan depleción de los linfocitos B de memoria y de las células plasmáticas que se encuentran en la médula ósea y el bazo. Futuros tratamientos deben estar dirigidos a la depleción de los linfocitos autorreactivos, pero preservando los linfocitos T y B reguladores que son fundamentales en la tolerancia de los aloinjertos.

En la **figura 9** se observa un diagrama que muestra el papel de los linfocitos B en el rechazo de los trasplantes [17].

Conclusión

El rechazo crónico se define como la disfunción tardía de un injerto por mecanismos inmunológicos de alo-reconocimiento e involucra respuestas celulares y humores. Aunque se ha mejorado mucho en el control del rechazo agudo, el tratamiento del rechazo crónico es muy desalentador y constituye la principal causa de pérdida tardía de un aloinjerto. El linfocito B es un protagonista principal en el rechazo crónico y su papel no sólo está limitado a la

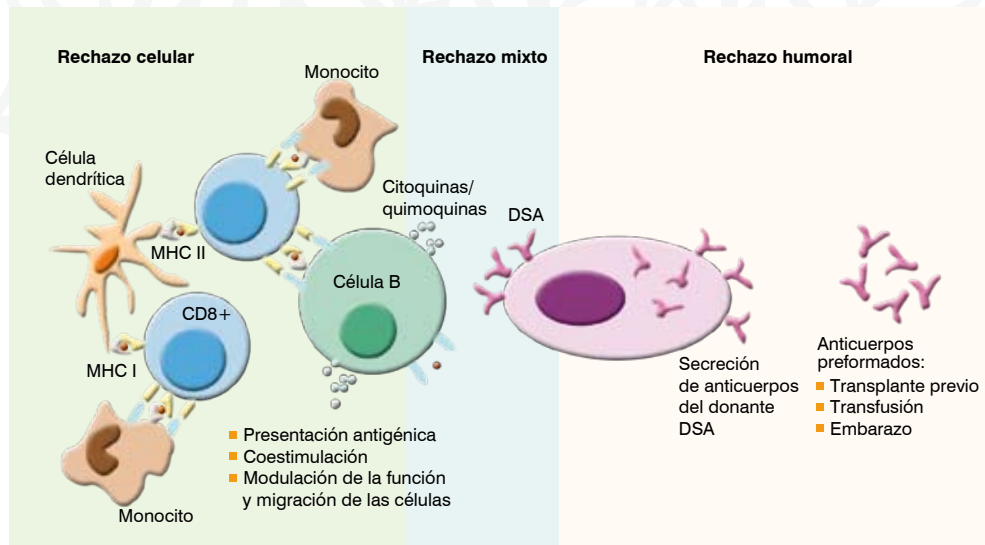


Figura 9. Papel del linfocito B en el rechazo. El linfocito B puede participar en el rechazo celular y humoral del injerto, debido a sus múltiples funciones inmunológicas. En el rechazo celular, las células B pueden modular la función de las células T y las células dendríticas. Las células B pueden activar los linfocitos T CD8⁺ de una forma directa a través del entrecruzamiento, o de forma indirecta a través de la activación de células T CD4⁺. Luego de la presentación antigénica, las células B pueden coestimular las células T a través de CD40/CD40L o CD80/CD28 y CD86/CD28. Las células B también secretan citoquinas y quimocinas, que pueden afectar la migración y función de las células dendríticas. Las células B de memoria y las células plasmáticas producen grandes cantidades de anticuerpos específicos que pueden tener como consecuencia el rechazo humoral. Algunos casos también pueden cursar como rechazos mixtos, con diferentes grados de componente humoral y celular. Tomado y modificado de Zarkhin V, Li L, Sarwal M. "To B or not to B?" B-cells and graft rejection. *Transplantation* 2008; 85: 1705-1714.

producción de anticuerpos, sino también en otros mecanismos efectores como la activación del linfocito T, la dirección de la expansión local linfática y la regulación de otras células como macrófagos, linfocitos T y células dendríticas. Además, parece que los linfocitos B reguladores son células muy importantes en el desarrollo de tolerancia a los aloinjertos, pero los mecanismos son actualmente poco claros y son campo de investigación actual.

Summary: Chronic rejection has become the leading cause of late dysfunction and allograft loss. The B cell plays a broad role in chronic transplant rejection and this has been primarily attributed to the production of antibodies. However, it is well known that the B cell has other important functions that are involved in multiple immune processes, but its role in transplant rejection is not fully understood. These functions are: antigen presentation and activation of CD4⁺ T lymphocytes; regulation by the production of cytokines from T cells, macrophages, dendritic cells; and lymphatic local expansion (lymphangiogenesis) by means of the production of growth factors and chemokines. This review presents an overview of the transplantation immunobiology and subsequently it focuses on the role of the B cell in chronic transplant, emphasizing in kidney transplant rejection.

Keywords: Accommodation, alloantibody, alloantigen, B cell, lymphangiogenesis, chronic rejection, regulation, tolerance, transplant.

Nieto-Ríos JF, Ramírez-Barrera JD, Álvarez CM, García LF. The role of B lymphocyte in chronic allograft rejection. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 41-64.

Module 5 (Immunology), number 10. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Received on December 9, 2009; accepted on January 7, 2010.

Bibliografía

1. **Rifle G, Mousson C, Martin L, Guignier F, Hajji K.** Donor-specific antibodies in allograft rejection: clinical and experimental data. *Transplantation* 2005; 79: S14-S18.
2. **Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM.** Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 1078-1084.
3. **Takemoto S, Port FK, Claas FH, Duquesnoy RJ.** HLA matching for kidney transplantation. *Hum Immunol* 2004; 65: 1489-1505.
4. **Vadivel N, Tullius SG, Chandraker A.** Chronic allograft nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27: 414-429.
5. **Gong N, Chen X, Ding Z, Ming C.** Chronic allograft nephropathy: The mechanisms and strategies. *Hong Kong J Nephrol* 2007; 9: 58-69.
6. **Velásquez SY, García LF, Alvarez CM.** Las células T reguladoras y su influencia en la sobrevida del trasplante renal. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 491-501.
7. **Jeannet M, Pinn VW, Flax MH, Winn HJ, Russell PS.** Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 111-117.
8. **Moll S, Pascual M.** Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant* 2005; 5: 2611-2618.
9. **Vongwiwatana A, Tasanarong A, Hidalgo LG, Halloran PF.** The role of B cells and alloantibody in the host response to human organ allografts. *Immunol Rev* 2003; 196: 197-218.
10. **Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al.** Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-526.
11. **Colvin RB, Smith RN.** Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 807-817.
12. **Kamoun M.** Mechanisms of chronic allograft dysfunction. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 14-18.

13. **Yates PJ, Nicholson ML.** The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transpl Immunol* 2006; 16: 148-157.
14. **Vongwiwatana A, Gourishankar S, Campbell PM, Solez K, Halloran PF.** Peritubular capillary changes and C4d deposits are associated with transplant glomerulopathy but not IgA nephropathy. *Am J Transplant* 2004; 4: 124-129.
15. **Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S et al.** Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 574-582.
16. **Terasaki PI.** Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 665-673.
17. **Zarkhin V, Li L, Sarwal M.** "To B or not to B?" B-cells and graft rejection. *Transplantation* 2008; 85: 1705-1714.
18. **Carsetti R, Rosado MM, Wardmann H.** Peripheral development of B cells in mouse and man. *Immunol Rev* 2004; 197: 179-191.
19. **Rocha PN, Plumb TJ, Crowley SD, Coffman TM.** Effector mechanisms in transplant rejection. *Immunol Rev* 2003; 196: 51-64.
20. **Russell PS, Chase CM, Winn HJ, Colvin RB.** Coronary atherosclerosis in transplanted mouse hearts. II. Importance of humoral immunity. *J Immunol* 1994; 152: 5135-5141.
21. **Russell PS, Chase CM, Colvin RB.** Alloantibody- and T cell-mediated immunity in the pathogenesis of transplant arteriosclerosis: lack of progression to sclerotic lesions in B cell-deficient mice. *Transplantation* 1997; 64: 1531-1536.
22. **Hancock WW, Buelow R, Sayegh MH, Turka LA.** Antibody-induced transplant arteriosclerosis is prevented by graft expression of anti-oxidant and anti-apoptotic genes. *Nat Med* 1998; 4: 1392-1396.
23. **Takemoto SK, Zeevi A, Feng S et al.** National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1033-1041.
24. **Soleimani B, Lechler RI, Hornick PI, George AJ.** Role of alloantibodies in the pathogenesis of graft arteriosclerosis in cardiac transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1781-1785.
25. **Smith JD, Lawson C, Yacoub MH, Rose ML.** Activation of NF-kappa B in human endothelial cells induced by monoclonal and allospecific HLA antibodies. *Int Immunol* 2000; 12: 563-571.
26. **Sacks SH, Chowdhury P, Zhou W.** Role of the complement system in rejection. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 487-492.
27. **Shi C, Lee WS, He Q et al.** Immunologic basis of transplant-associated arteriosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 4051-4056.
28. **Wewers MD, Marsh CB.** Role of the antibody in the pathogenesis of transplant vascular sclerosis: a hypothesis. *Transpl Immunol* 1997; 5: 283-288.
29. **Noorchashm H, Greeley SA, Naji A.** The role of t/b lymphocyte collaboration in the regulation of autoimmune and alloimmune responses. *Immunol Res* 2003; 27: 443-450.
30. **Pelletier RP, Hennessy PK, Adams PW, VanBuskirk AM, Ferguson RM, Orosz CG.** Clinical significance of MHC-reactive alloantibodies that develop after kidney or kidney-pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 134-141.
31. **van Saase JL, van der Woude FJ, Thorogood J et al.** The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. *Transplantation* 1995; 59: 1280-1285.
32. **Sijpkens YW, Doxiadis II, De Fijter JW et al.** Sharing cross-reactive groups of MHC class I improves long-term graft survival. *Kidney Int* 1999; 56: 1920-1927.
33. **Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ.** Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999; 68: 1200-1203.
34. **Humar A, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ.** Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 2357-2360.
35. **Joseph JT, Kingsmore DB, Junor BJ et al.** The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant* 2001; 15: 221-227.
36. **Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK et al.** All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation* 2002; 74: 1192-1194.
37. **Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S et al.** Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001; 72: 77-83.
38. **Regele H, Bohmig GA, Habicht A et al.** Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2371-2380.
39. **Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F, Thiel G, Mihsch MJ.** Detection of the complement de-

- gradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 242-251.
40. **Taylor CJ, Chapman JR, Ting A, Morris PJ.** Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. Relationship to primary and regrant outcome. *Transplantation* 1989; 48: 953-958.
41. **Rodriguez LM, Paris SC, Arbelaez M et al.** Kidney graft recipients with pretransplantation HLA CLASS I antibodies and high soluble CD30 are at high risk for graft loss. *Hum Immunol* 2007; 68: 652-660.
42. **Sumitran-Holgersson S.** HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 897-904.
43. **Gebel HM, Bray RA, Nickerson P.** Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant* 2003; 3: 1488-1500.
44. **Le Bas-Bernardet S, Hourmant M, Valentin N et al.** Identification of the antibodies involved in B-cell crossmatch positivity in renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 477-482.
45. **Vasilescu ER, Ho EK, Colovai AI et al.** Alloantibodies and the outcome of cadaver kidney allografts. *Hum Immunol* 2006; 67: 597-604.
46. **Susal C, Opelz G.** Kidney graft failure and pre-sensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* 2002; 73: 1269-1273.
47. **Susal C, Opelz G.** Kidney graft failure and pre-sensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* 2002; 73: 1269-1273.
48. **Gloor JM, Sethi S, Stegall MD et al.** Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007; 7: 2124-2132.
49. **Campos EF, Tedesco-Silva H, Machado PG, Franco M, Medina-Pestana JO, Gerbase-DeLima M.** Post-transplant anti-HLA class II antibodies as risk factor for late kidney allograft failure. *Am J Transplant* 2006; 6: 2316-2320.
50. **Langan LL, Park LP, Hughes TL et al.** Post-transplant HLA class II antibodies and high soluble CD30 levels are independently associated with poor kidney graft survival. *Am J Transplant* 2007; 7: 847-856.
51. **Mao Q, Terasaki PI, Cai J et al.** Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am J Transplant* 2007; 7: 864-871.
52. **Racusen LC, Colvin RB, Solez K et al.** Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708-714.
53. **Muczynski KA, Cotner T, Anderson SK.** Unusual expression of human lymphocyte antigen class II in normal renal microvascular endothelium. *Kidney Int* 2001; 59: 488-497.
54. **Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD.** Transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2008; 8: 492-496.
55. **Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD.** The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant* 2008; 8: 1367-1373.
56. **Le MA, Goldman M, Abramowicz D.** Multiple pathways to allograft rejection. *Transplantation* 2002; 73: 1373-1381.
57. **Susal C, Opelz G.** Options for immunologic support of renal transplantation through the HLA and immunology laboratories. *Am J Transplant* 2007; 7: 1450-1456.
58. **Terasaki PI, Ozawa M.** Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194-1197.
59. **Valujskikh A, Heeger PS.** Emerging roles of endothelial cells in transplant rejection. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 493-498.
60. **Reed EF.** Signal transduction via MHC class I molecules in endothelial and smooth muscle cells. *Crit Rev Immunol* 2003; 23: 109-128.
61. **Harris PE, Bian H, Reed EF.** Induction of high affinity fibroblast growth factor receptor expression and proliferation in human endothelial cells by anti-HLA antibodies: a possible mechanism for transplant atherosclerosis. *J Immunol* 1997; 159: 5697-5704.
62. **Bian H, Reed EF.** Alloantibody-mediated class I signal transduction in endothelial cells and smooth muscle cells: enhancement by IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1999; 163: 1010-1018.
63. **Jin YP, Singh RP, Du ZY, Rajasekaran AK, Ro-zengurt E, Reed EF.** Ligation of HLA class I molecules on endothelial cells induces phosphorylation of Src, paxillin, and focal adhesion kinase in an actin-dependent manner. *J Immunol* 2002; 168: 5415-5423.
64. **Jin YP, Jindra PT, Gong KW, Lepin EJ, Reed EF.** Anti-HLA class I antibodies activate endothelial cells and promote chronic rejection. *Transplantation* 2005; 79: S19-S21.
65. **Zou Y, Stastny P, Susal C, Dohler B, Opelz G.** Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 2007; 357: 1293-1300.

66. **Rose ML.** Activation of autoimmune B cells and chronic rejection. *Transplantation* 2005; 79: S22-S24.
67. **Dunn MJ, Crisp SJ, Rose ML, Taylor PM, Yacoub MH.** Anti-endothelial antibodies and coronary artery disease after cardiac transplantation. *Lancet* 1992; 339: 1566-1570.
68. **Fredrich R, Toyoda M, Czer LS et al.** The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 385-391.
69. **Le Bas-Bernardet S, Hourmant M, Coupel S, Bignon JD, Soullillou JP, Charreau B.** Non-HLA-type endothelial cell reactive alloantibodies in pre-transplant sera of kidney recipients trigger apoptosis. *Am J Transplant* 2003; 3: 167-177.
70. **Ball B, Mousson C, Ratignier C, Guignier F, Glotz D, Riffe G.** Antibodies to vascular endothelial cells in chronic rejection of renal allografts. *Transplant Proc* 2000; 32: 353-354.
71. **Jaramillo A, Naziruddin B, Zhang L et al.** Activation of human airway epithelial cells by non-HLA antibodies developed after lung transplantation: a potential etiological factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2001; 71: 966-976.
72. **Jurcevic S, Ainsworth ME, Pomerance A et al.** Antivimentin antibodies are an independent predictor of transplant-associated coronary artery disease after cardiac transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 886-892.
73. **Nair S MAHA.** Immunisation with vimentin causes rejection of syngeneic cardiac grafts. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: S132.
74. **Bravo J, Quiroz Y, Pons H et al.** Vimentin and heat shock protein expression are induced in the kidney by angiotensin and by nitric oxide inhibition. *Kidney Int Suppl* 2003; (86):S46-S51.
75. **Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K, Markovitz DM.** Vimentin is secreted by activated macrophages. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 59-63.
76. **Dragun D, Muller DN, Brasen JH et al.** Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005; 352: 558-569.
77. **Bates RL, Frampton G, Rose ML, Murphy JJ.** High diversity of non-human leukocyte antigens in transplant-associated coronary artery disease. *Transplantation* 2003; 75: 1347-1350.
78. **Joosten SA, van Dixhoorn MG, Borrias MC et al.** Antibody response against perlecan and collagen types IV and VI in chronic renal allograft rejection in the rat. *Am J Pathol* 2002; 160: 1301-1310.
79. **Joosten SA, Sijpkens YW, van H, V et al.** Antibody response against the glomerular basement membrane protein agrin in patients with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant* 2005; 5: 383-393.
80. **Akalin E, Watschinger B.** Antibody-mediated rejection. *Semin Nephrol* 2007; 27: 393-407.
81. **Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA et al.** Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2208-2214.
82. **Nickeleit V, Mihatsch MJ.** Kidney transplants, antibodies and rejection: is C4d a magic marker? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2232-2239.
83. **Bohmig GA, Exner M, Habicht A et al.** Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1091-1099.
84. **Bohmig GA, Regele H, Exner M et al.** C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2482-2489.
85. **Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger H, Albert E, Land W, Feucht HE.** Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int* 2001; 59: 334-341.
86. **Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB.** C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 234-241.
87. **Regele H, Exner M, Watschinger B et al.** Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2058-2066.
88. **Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB et al.** Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 779-787.
89. **Martin L, Guignier F, Mousson C, Rageot D, Justabo E, Riffe G.** Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2003; 76: 395-400.
90. **Zou Y, Heinemann FM, Grosse-Wilde H et al.** Detection of anti-MICA antibodies in patients awaiting kidney transplantation, during the post-transplant course, and in eluates from rejected kidney allografts by Luminex flow cytometry. *Hum Immunol* 2006; 67: 230-237.

91. **Akalin E, Murphy B, Seghal B, Schroppel B, Boccardo G, Bromberg J.** Low prevalence of C4d positivity in chronic allograft nephropathy and transplant glomerulopathy biopsies. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17.
92. **Zachary AA, Leffell MS.** Detecting and monitoring human leukocyte antigen-specific antibodies. *Hum Immunol* 2008; 69: 591-604.
93. **Jackson AM, Zachary AA.** The problem of transplanting the sensitized patient: whose problem is it? *Front Biosci* 2008; 13: 1396-1412.
94. **Christiaans MH, Overhof-de RR, Nieman F, van Hooff JP, van den Berg-Loonen EM.** Donor-specific antibodies after transplantation by flow cytometry: relative change in fluorescence ratio most sensitive risk factor for graft survival. *Transplantation* 1998; 65: 427-433.
95. **Jindra PT, Jin YP, Rozengurt E, Reed EF.** HLA class I antibody-mediated endothelial cell proliferation via the mTOR pathway. *J Immunol* 2008; 180: 2357-2366.
96. **Haas M, Montgomery RA, Segev DL et al.** Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive crossmatch renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7: 576-585.
97. **Gjertson DW.** A multi-factor analysis of kidney regrant outcomes. *Clin Transpl* 2002; 335-349.
98. **Truong DQ, Darwish AA, Gras J et al.** Immunological monitoring after organ transplantation: potential role of soluble CD30 blood level measurement. *Transpl Immunol* 2007; 17: 283-287.
99. **Golocheikine AS, Saini D, Ramachandran S, Trulock EP, Patterson A, Mohanakumar T.** Soluble CD30 levels as a diagnostic marker for bronchiolitis obliterans syndrome following human lung transplantation. *Transpl Immunol* 2008; 18: 260-263.
100. **Sayegh MH.** Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int* 1999; 56: 1967-1979.
101. **Womer KL, Stone JR, Murphy B, Chandraker A, Sayegh MH.** Indirect allorecognition of donor class I and II major histocompatibility complex peptides promotes the development of transplant vasculopathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2500-2506.
102. **Bouaziz JD, Yanaba K, Tedder TF.** Regulatory B cells as inhibitors of immune responses and inflammation. *Immunol Rev* 2008; 224: 201-214.
103. **Noorchashm H, Reed AJ, Rostami SY et al.** B cell-mediated antigen presentation is required for the pathogenesis of acute cardiac allograft rejection. *J Immunol* 2006; 177: 7715-7722.
104. **Yamada A, Chandraker A, Laufer TM, Gerth AJ, Sayegh MH, Auchincloss H, Jr.** Recipient MHC class II expression is required to achieve long-term survival of murine cardiac allografts after costimulatory blockade. *J Immunol* 2001; 167: 5522-5526.
105. **Yamada A, Laufer TM, Gerth AJ et al.** Further analysis of the T-cell subsets and pathways of murine cardiac allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 23-27.
106. **Guillonnet C, Aubry V, Renaudin K et al.** Inhibition of chronic rejection and development of tolerogenic T cells after ICOS-ICOSL and CD40-CD40L co-stimulation blockade. *Transplantation* 2005; 80: 546-554.
107. **Niir H, Clark EA.** Regulation of B-cell fate by antigen-receptor signals. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 945-956.
108. **Mak TW, Shahinian A, Yoshinaga SK et al.** Costimulation through the inducible costimulator ligand is essential for both T helper and B cell functions in T cell-dependent B cell responses. *Nat Immunol* 2003; 4: 765-772.
109. **Nurieva RI, Mai XM, Forbush K, Bevan MJ, Dong C.** B7h is required for T cell activation, differentiation, and effector function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14163-14168.
110. **Liang L, Sha WC.** The right place at the right time: novel B7 family members regulate effector T cell responses. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 384-390.
111. **Dong C, Nurieva RI.** Regulation of immune and autoimmune responses by ICOS. *J Autoimmun* 2003; 21: 255-260.
112. **Ozkaynak E, Gao W, Shemmeri N et al.** Importance of ICOS-B7RP-1 costimulation in acute and chronic allograft rejection. *Nat Immunol* 2001; 2: 591-596.
113. **Mitchison NA.** T-cell-B-cell cooperation. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 308-312.
114. **Shapiro-Shelef M, Calame K.** Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 230-242.
115. **Ravetch JV, Lanier LL.** Immune inhibitory receptors. *Science* 2000; 290: 84-89.
116. **Bolland S, Ravetch JV.** Spontaneous autoimmune disease in Fc(gamma)RIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. *Immunity* 2000; 13: 277-285.
117. **Moulin V, Andris F, Thielemans K, Maliszewski C, Urbain J, Moser M.** B lymphocytes regulate dendritic cell (DC) function in vivo: increased interleukin 12 production by DCs from B cell-

- deficient mice results in T helper cell type 1 deviation. *J Exp Med* 2000; 192: 475-482.
118. **Martin F, Chan AC.** B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 467-496.
 119. **Kaser A, Dunzendorfer S, Offner FA et al.** B lymphocyte-derived IL-16 attracts dendritic cells and Th cells. *J Immunol* 2000; 165: 2474-2480.
 120. **Krzysiek R, Lefevre EA, Zou W et al.** Antigen receptor engagement selectively induces macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 alpha) and MIP-1 beta chemokine production in human B cells. *J Immunol* 1999; 162: 4455-4463.
 121. **Evans JG, Chavez-Rueda KA, Eddaoudi A et al.** Novel suppressive function of transitional 2 B cells in experimental arthritis. *J Immunol* 2007; 178: 7868-7878.
 122. **Hussain S, Delovitch TL.** Intravenous transfusion of BCR-activated B cells protects NOD mice from type 1 diabetes in an IL-10-dependent manner. *J Immunol* 2007; 179: 7225-7232.
 123. **Mizoguchi A, Mizoguchi E, Takedatsu H, Blumberg RS, Bhan AK.** Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation. *Immunity* 2002; 16: 219-230.
 124. **Wolf SD, Dittel BN, Hardardottir F, Janeway CA, Jr.** Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. *J Exp Med* 1996; 184: 2271-2278.
 125. **Watanabe R, Fujimoto M, Ishiura N et al.** CD19 expression in B cells is important for suppression of contact hypersensitivity. *Am J Pathol* 2007; 171: 560-570.
 126. **Brummel R, Lenert P.** Activation of marginal zone B cells from lupus mice with type A(D) CpG-oligodeoxynucleotides. *J Immunol* 2005; 174: 2429-2434.
 127. **Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM.** B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002; 3: 944-950.
 128. **Mauri C, Ehrenstein MR.** The 'short' history of regulatory B cells. *Trends Immunol* 2008; 29: 34-40.
 129. **Clatworthy MR, Smith KG.** B cells in glomerulonephritis: focus on lupus nephritis. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 337-353.
 130. **Kerjaschki D, Regele HM, Moosberger I et al.** Lymphatic neoangiogenesis in human kidney transplants is associated with immunologically active lymphocytic infiltrates. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 603-612.
 131. **Cassese G, Lindenau S, de BB et al.** Inflamed kidneys of NZB / W mice are a major site for the homeostasis of plasma cells. *Eur J Immunol* 2001; 31: 2726-2732.
 132. **Desvaux D, Le GS, Pastural M et al.** Acute renal allograft rejections with major interstitial oedema and plasma cell-rich infiltrates: high gamma-interferon expression and poor clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 933-939.
 133. **Hidalgo LG, Halloran PF.** Role of IFN-gamma in allograft rejection. *Crit Rev Immunol* 2002; 22: 317-349.
 134. **Koch CA, Khalpey ZI, Platt JL.** Accommodation: preventing injury in transplantation and disease. *J Immunol* 2004; 172: 5143-5148.
 135. **Alexandre GP, Squifflet JP, De BM et al.** Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 1987; 19: 4538-4542.
 136. **Shishido S, Asanuma H, Tajima E et al.** ABO-incompatible living-donor kidney transplantation in children. *Transplantation* 2001; 72: 1037-1042.
 137. **Tang AH, Platt JL.** Accommodation of grafts: implications for health and disease. *Hum Immunol* 2007; 68: 645-651.
 138. **Yu PB, Holzknecht ZE, Bruno D, Parker W, Platt JL.** Modulation of natural IgM binding and complement activation by natural IgG antibodies: a role for IgG anti-Gal alpha1-3Gal antibodies. *J Immunol* 1996; 157: 5163-5168.
 139. **Mohiuddin MM, Ogawa H, Yin DP, Shen J, Galili U.** Antibody-mediated accommodation of heart grafts expressing an incompatible carbohydrate antigen. *Transplantation* 2003; 75: 258-262.
 140. **Soares MP, Brouard S, Smith RN, Bach FH.** Heme oxygenase-1, a protective gene that prevents the rejection of transplanted organs. *Immunol Rev* 2001; 184: 275-285.
 141. **Tabata T, de PM, Keshavjee S, Liu M, Downey GP, Waddell TK.** Accommodation after lung xenografting from hamster to rat. *Transplantation* 2003; 75: 607-612.
 142. **Salama AD, Delikouras A, Pusey CD et al.** Transplant accommodation in highly sensitized patients: a potential role for Bcl-xL and alloantibody. *Am J Transplant* 2001; 1: 260-269.
 143. **Narayanan K, Jaramillo A, Phelan DL, Mohanakumar T.** Pre-exposure to sub-saturating concentrations of HLA class I antibodies confers

resistance to endothelial cells against antibody complement-mediated lysis by regulating Bad through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Eur J Immunol* 2004; 34: 2303-2312.

144. **Park WD, Grande JP, Ninova D et al.** Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 2003; 3: 952-960.
145. **Williams JM, Holznecht ZE, Plummer TB, Lin SS, Brunn GJ, Platt JL.** Acute vascular rejection and accommodation: divergent outcomes of the humoral response to organ transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1471-1478.
146. **Kirk AD, Baldwin WM, Cascalho MI, Chong AS, Sykes M, West LJ.** American society of transplantation symposium on B cells in transplantation: harnessing humoral immunity from rodent models to clinical practice. *Am J Transplant* 2007; 7: 1464-1470.
147. **King KE, Warren DS, Samaniego-Picota M, Campbell-Lee S, Montgomery RA, Baldwin WM, III.** Antibody, complement and accommodation in ABO-incompatible transplants. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 545-549.
148. **Ishida H, Tanabe K, Ishizuka T et al.** The mechanism responsible for accommodation after living-related kidney transplantations across the blood barrier. *Transpl Int* 2005; 18: 716-720.
149. **Wang N, Lee JM, Tobiasch E et al.** Induction of xenograft accommodation by modulation of elicited antibody responses1 2. *Transplantation* 2002; 74: 334-345.
150. **Green DR.** Overview: apoptotic signaling pathways in the immune system. *Immunol Rev* 2003; 193: 5-9.
151. **Defrance T.** Mature B cells: apoptosis checkpoints. *Transplantation* 2005; 79: S4-S7.
152. **Creagh EM, Conroy H, Martin SJ.** Caspase-activation pathways in apoptosis and immunity. *Immunol Rev* 2003; 193: 10-21.
153. **Hennino A, Berard M, Krammer PH, Defrance T.** FLICE-inhibitory protein is a key regulator of germinal center B cell apoptosis. *J Exp Med* 2001; 193: 447-458.
154. **Thome M, Tschopp J.** Regulation of lymphocyte proliferation and death by FLIP. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 50-58.



Camello en pirámides de Giza, Egipto
Ana Isabel Toro Montoya