

NOVES PERSPECTIVES D'IMMUNOSUPRESSIÓ EN EL TRASPLANTAMENT D'ÒRGANS

JERONI ALSINA i ROCASALBAS

Servei de Nefrologia.
Hospital de Bellvitge L'Hospitalet de Llobregat

La immunosupressió, que s'utilitza en el trasplantament d'òrgans, no ha deixat de perfeccionar-se en el transcurs dels últims 25 anys. Primer, es tractava de disminuir la resposta immunitària amb els procediments disponibles:

- a) Irradiació subtotal en el malalt o sobre l'empelt
- b) Utilització de productes antimitòtics —6-mercaptopurina o azatioprina—
- c) Corticoides

Després es va veure que la immunosupressió no era l'únic factor que incidia sobre l'aparició i la intensitat dels rebuigs, i que calia beneficiar-se de la màxima histocompatibilitat possible entre receptor i donant de l'òrgan, seleccionant el donant més similar al receptor dins del sistema HLA (Snell, 1953).

Durant la dècada dels setanta els resultats del trasplantaments no eren gaire encoratjadors; però, justament, la voluntat de millorar-los, gràcies a un millor coneixement del fenomen del rebuig, va proporcionar un gran impuls a la immunologia, tant en la seva vessant teòrica com en la tecnològica. Inicialment, aquests ràpids i espectaculars progressos no varen tenir una repercussió en la millora de resultats clínics, però sí que varen crear les bases per als desenvolupaments futurs.

Podríem dir que l'immunosupressor dels anys setanta va ésser el sèrum antilimfocític, o les seves variants: sèrum antitimocític, o globulina antitimocítica.

Aquest producte va constituir el primer pas en la recerca d'una immunosupressió més selectiva, ja que es tractava de destruir fonamentalment els limfòcits T, que juguen un paper central en la resposta immunitària cel·lular. En alguns centres la seva introducció va suposar una millora, encara que, malauradament, acompanyada d'uns elevats índexs de mortalitat i de morbiditat d'origen infecciosos (Birtch, 1971).

En canvi, la introducció d'un nou immunosupressor, la ciclosporina, a començaments de la dècada dels vuitanta, que va aparèixer quasi alhora amb un altre nou producte —fruit de la revolució biotecnològica— l'anticòs monoclonal anti-CD3 (l'OKT3), va constituir una millora espectacular de les possibilitats terapèutiques dels trasplantaments d'òrgans (Merion, 1985).

La supervivència de l'empelt va incrementar-se substancialment, en la majoria dels equips, i en reduir-se les complicacions infeccioses va millorar també, de manera clara, la supervivència del malalt.

Per primera vegada es disposava d'un immunosupressor que posseïa una característica molt desitjable en el seu mecanisme d'acció: acció limitada als limfòcits T, que impedia la seva proliferació en inhibir la producció d'interleucina 2, substància necessària per a l'expansió clònica dels limfòcits estimulats al·logènicament (Strom, 1987).

Malauradament, la ciclosporina presenta una acció nefrotòxica (Mihatsch, 1985), i la seva finestra terapèutica és molt estreta, ja que hi ha molt poc marge entre les dosis que exerceixen un efecte immunosupressor i les que donen lloc a nefrotoxicitat.

Aquest fet ha obligat a reduir cada cop més les dosis de ciclosporina emprades. La solució, en la pràctica mèdica quotidiana, ha vingut donada per l'associació de la ciclosporina a d'altres immunosupressors; és per això que, actualment, es preconitzen protocols inicials d'immunosupressió basats o bé en una doble teràpia —ciclosporina i prednisona a baixes dosis— o bé, sobretot, en triples teràpies —ciclosporina associada a prednisona i a azatioprina o bé associada a globulina antitimocítica i prednisona, totes elles a dosis baixes (Griño, 1988).

Una altra solució per evitar la nefrotoxicitat inicial de la ciclosporina que és especialment important quan s'exerceix sobre un ronyó que ha patit llargs períodes d'isquèmia freda i calenta, consisteix a esperar un cert període de temps abans d'utilitzar la ciclosporina, fins que el ronyó s'hagi recuperat del dany inicial. Aquesta solució, en els protocols seqüencials (Sommer, 1987), no s'utilitza durant la primera setmana posttrasplantament; durant aquest temps s'utilitzen altres immunosupressors, com poden ésser les globulines antitimocítiques, l'OKT3 (Weimar, 1988), o l'associació azatioprina-prednisona.

Podríem dir que ara, a finals de 1988, estem utilitzant racionalment la segona generació d'immunosupressors: o sigui, aquells el mecanisme d'acció dels quals va encaminat a destruir els limfòcits T, com les globulines antilimfocítiques o anticossos monoclonals anti-CD3, o bé a impedir la seva proliferació i activació mitjançant la inhibició de la producció d'interleucina 2, com fa la ciclosporina.

I què vol dir utilitzar racionalment?. Vol dir utilitzar-los amb seny, a dosis baixes, monitoritzant les taxes en sang del fàrmac —cas de la ciclosporina— o bé els seus efectes sobre les subpoblacions limfocítiques —com en la globulina antilimfocítica.

Vol dir també aconseguir l'efecte immunosupressor global, aprofitant la suma o fins i tot les potenciacions per efectes sinèrgics, exercides per cadascun dels immunosupressors que entren en les associacions abans esmentades.

Però malgrat que en aquests darrers anys l'avenç ha estat espectacular pel que fa a l'increment de la capacitat immunosupressora —que es tradueix en una disminució de la incidència de rebuigs i en un augment de la supervivència dels empelts—, no s'ha arribat encara a la solució definitiva.

Què volem dir amb aquestes paraules?. L'objectiu ideal dels trasplantadors és aconseguir un estat de tolerància immunitària definitiva i estable enfront dels antígens d'histocompatibilitat del donant; és buscar la profilaxi del rebuig, aconseguir una situació immunològica tal que no es produeixi reacció enfront de l'òrgan empeltat, i aconseguir quelcom més difícil encara: que aquesta situació sigui permanent.

Finalment, entrem ja en el tema de les perspectives de futur de la immunosupressió. Parlarem successivament de tres grups d'immunosupressors:

El primer seria el grup d'anticossos monoclonals capaços de destruir selectivament diferents subpoblacions cel·lulars, sobretot, encara que no exclusivament, limfocítiques, que intervenen en el fenomen del rebuig.

A diferència del que succeeix amb el primer anticòs monoclonal actiu —OKT3— que destrueix tots els limfòcits T, es tractaria d'anticossos monoclonals dirigits contra receptors de membrana, que només estarien presents en algunes de les subpoblacions limfocítiques. Es veu clarament que es tractaria d'avançar un esglaó més en la selectivitat de l'acció terapèutica buscada. A més a més, aquesta nova generació d'anticossos monoclonals reuniria dues condicions addicionals: a) no estimularia la producció d'anticossos, gràcies a la seva absència de capacitat antigènica. b) seria molt citolítica gràcies a posseir la capacitat de fixar el complement.

Així tan sols es pot aconseguir creant nous tipus d'anticossos monoclonals produïts per nous tipus d'hibridomes —ens referim a hibridomes resultants de la fusió de gens de ratolí i de gens humans, capaços de produir anticossos monoclonals quimèrics home-ratolí, capaços de capacitat antigènica, i en canvi portadors d'una forta capacitat d'activació del complement i, per tant, citotòxica (Warner, 1988).

El segon tipus d'immunosupressor basa el seu mecanisme d'acció en la capacitat de bloquejar els receptors d'IL2, que es troben a la superfície dels limfòcits. Es tracta d'un anticòs monoclonal antireceptor de la IL2. La idea va sorgir de T. Strom, quan es va adonar que totes les cèl·lules actives amb la capacitat citotòxica en el fenomen del rebuig eren molt riques en receptors d'IL2 en la seva superfície.

Aleshores es varen produir, biotecnològicament, anticossos monoclonals antireceptors de la IL2, molt eficaços en animals d'experimentació, i capaços en certes circumstàncies d'induir un estat de tolerància immunològica definitiva. JP Soullilou, a Nantes, va assajar, en una àmplia sèrie de trasplantaments renals humans, un anticòs antireceptor de la IL2, en forma profilàctica, per tal d'evitar l'aparició de rebuigs i, en un altre grup de malalts, com a tractament anti rebuig.

El resultat demostra (Soullilou, 1987) que aquest anticòs es tolera perfectament i que la seva administració és molt segura i molt eficaç en la seva capacitat d'evitar rebuigs, encara que no induïx tolerància, cosa que vol dir que, finalitzada la seva administració, s'ha d'introduir la ciclosporina, per evitar l'aparició de rebuigs tardans. En canvi, no és un bon medicament en la lluita contra els rebuigs ja constituïts.

Un nou producte, dins d'aquesta família d'immunosupressors, en vies d'assaig clínic, és una nova globulina antilinfocítica —rica en anticossos policlonals—, però que poseeix, simultàneament, molta activitat antireceptor d'IL2.

El tercer grup de nous immunosupressors el constitueixen les immunotoxines, substàncies creades amb la finalitat de destruir els limfòcits activats. El grup de Harvard, format pel professor de biologia molecular J. Murphy i el nefròleg Terry Strom, en aquests últims 2 anys ha utilitzat tècniques d'enginyeria genètica i de DNA recombinant per tal d'obtenir el gen d'una nova toxina, capaç de destruir els limfòcits T activats, rics en receptors d'alta afinitat de la IL2.

Aquest gen ha estat resultant de la fusió de dos gens; el primer, derivat de la toxina diftèrica, confereix la capacitat de citotoxicitat letal, i el segon determina les seqüències d'aminoàcids que permeten la unió d'aquest nou complex proteic als receptors d'IL2 d'alta afinitat. Aquesta immunotoxina ja ha estat molt eficaç en trasplantaments cardíacs en rates (Murphy, 1988), i ara s'està investigant a Harvard la seva eficàcia en primats, com a fase prèvia a la seva utilització humana.

En conclusió, diguem que s'obre una nova etapa d'immunosupressió, molt més específica i, per tant, molt més innòcua per al malalt, ja que tan sols quedarien destruïdes o bloquejades les cèl·lules immunocompetents, que responen activament enfront de l'estímul al·logènic, i quedarien intactes totes les altres cèl·lules, que podran intervenir en la lluita defensiva contra les infeccions i les neoplàsies.

Durant els propers anys assistirem al desenvolupament de nombrosos nous protocols d'immunosupressió profilàctica, amb l'esperança d'induir un estat de tolerància permanent, que es basaran en diferents associacions d'aquestes noves famílies d'immunosupressors.

L'objectiu final serà sempre el mateix, encara que les estratègies de cada grup puguin diferir: permetre l'expansió dels clons de limfòcits supressors, productors de substàncies que inhibeixen específicament l'aparició de fenòmens de rebuig, i, simultàneament, destruir tots els clons de limfòcits en fase d'activació i de transformació cap a limfòcits citotòxics.

Un dels problemes fonamentals del futur de la immunosupressió en els trasplantaments renals humans serà la necessitat de disposar de tècniques immunològiques fiables i reproduïbles, per poder discriminar, sense error possible, quins malalts han assolit una situació de tolerància immunitària, específica permanent i quins no han pogut arribar a aquesta situació. Les preguntes que ens farem seran: 1) Aquest malalt concret és o no és tolerant, i, per tant se li pot treure la medicació immunosupressora? 2) Sabem que aquest malalt no es tolerant del tot, però disposa o no de mecanismes supressors que permetin utilitzar dosis molt baixes de medicació immunosupressora? 3) En els malalts no tolerants, quina és la millor pauta immunosupressora de manteniment a llarg termini, la més econòmica, la més eficaç i la més segura?.

Quan s'arribi a induir tolerància en la majoria dels casos i es disposi de pautes d'immunosupressió segures per als malalts no tolerants, podrem dir que s'ha resolt definitivament la trasplantació d'òrgans.

Bibliografia

1. SNELL GD. (1953). The genetics of transplantation. *J Nat Cancer Inst*; 14: 691-700.
2. BIRCH AG, CARPENTER CB, TILNEY NL, HAMPERS CL, HAGER FB, LEVINE L, WILSON RE, MURRAY JE. (1981). Controlled trial antilymphocyte globulin in human renal allografts. *Transpl. Proc*, vol III; 1: 762-765.
3. MERION RM, DAVID MD, WHITE JG, THIRU S, EVANS DB, CALNE RY. (1985). Cyclosporine: five year's experience in cadaveric renal transplantation. *N. England J Med*; 310: 148-154.
4. STROM TB. (1987). The immunopharmacology of graft rejection. *Transpl. Proc*, vol XIX; 1: 128-129.
5. MIHATSCH MJ, THIEL G, BASLER V, RYFFEL B, LANNDMANN, VON OBERBECK J. ZOLLINGER HU. (1985). Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transpl. Proc*; 17: 101-116.
6. GRIÑÓ JM, ALSINA J, CASTELAO AM, SABATE I, MESTRE M, GIL-VERNET S, ANDRES E, SABATER R. (1988). Low dose cyclosporine, ALG and steroids in first cadaveric renal transplants. *Transpl. Proc. Juny* (en premsa).
7. SOMMER BG, HENRY M, FERGUSON R. (1987). Sequential antilymphoblast and cyclosporine for renal transplantation. *Transplantation*, vol 43; 1: 85-90.
8. WEIMAR W, BAUMGARTNER D, HENDRIKS GFJ, HESSE CJ, BALK AHM, SIMMONS ML, BOS E. (1988). The prophylactic use of orthoclone OKT3 in kidney and heart transplantation. *Transpl. Proc. Juny* (en premsa).
9. WARMER N. (1988). Development of chimeric human-mouse monoclonal antibodies. *Transpl. Proc. Juny* (en premsa).
10. SOULILLOU JF, LE MAUFF B, OLIVE D, DELAAGE M, PEYRONNET P, HOURMANT M, MAWAS C, HIRN M. (1987). Prevention of rejection of kidney transplants by monoclonal antibody directed against interleukin-2. *The Lancet*, June 13: 1339-42.
11. MURPHY JA, WILLIAMS DP, KELLEY UE, BACHA P, STROM TB. (1988). Interleukin-2 receptor targeted cytotoxicity: induction of immunosuppression with a genetically engineered diphtheria toxin-related interleukin-2 fusion protein. *Transpl. Proc. Juny* (en premsa).