



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Panorama

III Curso de Histocompatibilidad del Laboratorio a la Clínica 2014



III From the Laboratory to the Clinic Histocompatibility Course 2014

María Sánchez Blázquez^a y Miguel Ángel Ortiz Rosales^{b,*}

^a Servicio de Inmunología. Fundación Jiménez Díaz-IdcSalud, Madrid, España

^b Servicio de Inmunología Clínica. Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, España

Entre los días 5 y 7 de marzo de 2014 tuvo lugar en Barcelona, el III Curso de Histocompatibilidad del Laboratorio a la Clínica. El curso se estructuró en 4 pilares fundamentales: 1) Polimorfismos, presentación antigénica del *Human Leukocyte Antigen* (HLA) y alo-respuesta inmunológica; 2) Principales metodologías en el laboratorio de histocompatibilidad; 3) Aspectos relevantes en el trasplante renal y no renal, y 4) Otros temas de actualidad relacionados con el complejo HLA.

Polimorfismos, presentación antigénica del *Human Leukocyte Antigen* y alo-respuesta inmunológica

La Dra. Ercilla y el Dr. Juan fueron los encargados de introducir en el curso los aspectos más característicos del sistema HLA. Este sistema, el más polimórfico del genoma, se localiza en el cromosoma 6p21.3, posee una longitud de 166.880.988 pb, y codifica 1.557 genes y 633 subgenes. Debido a la gran complejidad que presenta el sistema, se subrayó la necesidad de utilizar un sistema de nomenclatura que permita el buen entendimiento entre el personal de laboratorio y clínico, señalando el sistema de grupos G/P de *Common Well Defined Alleles* (CWD), propuesto por la ASHI, como una buena alternativa. Resumieron también los aspectos más interesantes en cuanto a organización genética, estructura, expresión y tipos

de presentación antigénica del HLA, así como su implicación en la «sinapsis inmunológica».

El Dr. Martorell describió el modo en que tiene lugar la respuesta alógena frente al trasplante. Las células presentadoras de antígeno migran hasta los ganglios linfáticos regionales donde presentan aloantígenos a los linfocitos T. La proliferación y diferenciación en linfocitos citotóxicos, Th1, Th2 y linfocitos B es dependiente de distintas citocinas. Además, el modo en que estas células rechazan el aloinjerto también es diferente.

Principales metodologías en el laboratorio de histocompatibilidad

En este curso teórico-práctico se expusieron las diferentes técnicas empleadas en un laboratorio de histocompatibilidad. El Dr. Martorell en su presentación «Detección de alo-respuesta inmunológica» mostró las técnicas empleadas en la determinación de aloanticuerpos y las técnicas que se emplean en el estudio de la alo-respuesta celular incidiendo en su fundamento, sus pros y contras, las condiciones en las que debe utilizarse cada una de ellas, la forma de interpretar los resultados obtenidos y su significación clínica.

El Dr. Serra estuvo a cargo de la presentación de las técnicas empleadas en el estudio de los polimorfismos de las

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: miguelortiz.86@hotmail.com, miguelangel.ortiz@salud.madrid.org (M.Á. Ortiz Rosales).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2014.03.002>

0213-9626/© 2014 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

moléculas de HLA de clase I y II. En la primera de ellas, se hizo una presentación de las técnicas de tipaje PCR-SSO y PCR-SSP, subrayando el nivel de resolución de cada una de ellas y su fundamento. Por otro lado, también presentó otras técnicas de tipaje que nos permiten la detección de polimorfismos a nivel genómico resaltando sus posibilidades, la gran oferta que existe en el mercado actualmente de nuevos productos basados en la secuenciación, y analizó las posibles ventajas y desventajas de cada uno de ellos, mostrando el gran dinamismo que existe en este campo y las posibles aplicaciones que en un futuro podrían tener en un laboratorio de histocompatibilidad. También destacó las posibles ambigüedades que se pueden presentar en los resultados obtenidos y la forma más correcta de solucionarlos.

Además, este curso, ofreció la posibilidad de observar *in situ*, todas aquellas técnicas empleadas en un laboratorio de histocompatibilidad, permitiendo a los participantes observar todo el diagrama de trabajo desde que una muestra llega al laboratorio.

La Dra. Ercilla realizó una presentación sobre la política de calidad en los laboratorios de histocompatibilidad y su importancia en aquellos laboratorios que participan en programas clínicos de trasplante, que requieren la participación de distintos centros a nivel nacional e internacional, y que demandan por tanto, una gran precisión de los resultados ofrecidos por cada uno de ellos, y cuyo beneficiario en última estancia es el paciente. Para ello, presentó los organismos responsables de la acreditación de los laboratorios tales como la *European Federation of Immunogenetics* (EFI) y la ASHI, las categorías acreditables, y aquellos estándares y documentación necesarios para conseguir dicha acreditación. Finalmente, enfatizó el papel de todos los implicados en un laboratorio de HLA para sacar adelante un proyecto de gestión de calidad y el beneficio que supone para cada una de las partes.

El Dr. Martorell comentó la experiencia del Hospital Clínic en cuanto al soporte informático que fue necesario crear para procesar toda la información, un sistema que respondiese tanto a necesidades internas como externas, ya que es en este hospital donde se centralizan las pruebas necesarias para la realización del trasplante de la comunidad de Cataluña y, que por lo tanto, cuenta con un gran volumen de datos que se deben procesar de forma rápida para una mejor toma de decisiones. Se describieron sus requisitos, características y ventajas e inconvenientes para obtener una información óptima, que permita ofrecer un resultado idóneo que revierta en una respuesta rápida en el trasplante.

Aspectos relevantes en el trasplante renal y no renal

El Dr. Martorell presentó, además de una serie de casos clínicos, el algoritmo de las técnicas de histocompatibilidad que se llevan a cabo para la realización de un trasplante renal. Destacar que los estudios de histocompatibilidad han de llevarse a cabo a todo paciente que va a entrar en lista de espera (grupo sanguíneo ABO, tipaje HLA-A, B y DR y aloanticuerpos), durante su estancia en la lista (aloanticuerpos cada 3 meses según los estándares EFI y ASHI), previo al trasplante (pruebas cruzadas linfocitarias por CDC o citometría de flujo,

aloanticuerpos y AloELISPOT en algunos casos) y postrasplante (aloanticuerpos).

El Dr. Palou nos presentó los datos más relevantes en cuanto al trasplante de donante de vivo y su mayor eficacia en comparación con el de cadáver, lo cual ha permitido que su empleo sea cada vez mayor, siendo las Comunidades de Cataluña, País Vasco, Cantabria y Galicia, las que más trasplantes de este tipo realizaron en 2013. Para llevarlo a cabo, siguen siendo las parejas sentimentales (28%), los hermanos (22%) y las madres (18%) las que siguen prestándose principalmente como voluntarias. La modalidad de trasplante cruzado también ha ganado adeptos, en contraposición al trasplante ABO incompatible.

El Dr. Martorell realizó una presentación sobre la inmunología del trasplante de órganos no renales, en la que incluyó la guía de estudios inmunológicos en el trasplante cardíaco y pulmonar, elaborada por un grupo de trabajo de inmunología en el trasplante, para establecer un diagrama de flujo de las pruebas a realizar previamente a la toma de decisiones en este tipo de trasplantes y que revierta en una mayor calidad y supervivencia de los órganos trasplantados.

El Dr. Serra realizó una presentación sobre el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Nos mostró el diagrama de flujo que se sigue en este tipo de trasplantes para la búsqueda de un donante intrafamiliar adecuado o no emparentado. Además, enfatizó el creciente interés en el trasplante de donante haploidentico, debido al desarrollo de tratamientos eficaces para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped y la rápida disponibilidad de los donantes cuando se requiere un trasplante urgente. El curso también ofreció la oportunidad a los participantes de realizar una discusión general para que estos aportasen sus experiencias y casos clínicos.

Otros temas de actualidad relacionados con el complejo *Human Leukocyte Antigen*

En la presentación «Nuevas estrategias en el manejo de la inmunidad humoral» a cargo del Dr. Lozano, se hizo un análisis de las estrategias tradicionales basadas en el uso de fármacos inmunosupresores que tienen como diana la célula T. También se mostró como el uso de anticuerpos monoclonales, tales como el rituximab, supusieron un cambio de paradigma y se discutió el uso de otros fármacos como el bortezumib y el eculizumab. Finalmente enfatizó como en la actualidad se tiene un mejor conocimiento de la fisiología de la inmunidad humoral y como eso ha contribuido al desarrollo de nuevos fármacos.

La Dra. Moreno hizo una presentación sobre la actualización del trasplante hepático en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC. Los resultados que se mostraron proceden de distintos trabajos multicéntricos, tanto nacionales como internacionales, y recalcó las recomendaciones que se deben tener en cuenta para el trasplante hepático, así como aquellos factores de riesgo en el mismo.

El Dr. Carreras mostró las opciones terapéuticas actuales para llevar a cabo un trasplante alogénico. Puesto que en algunas situaciones se dispone de 2 posibles donantes, se comentaron también ciertos aspectos a tener en cuenta para poder seleccionar al mejor candidato. Los más importantes

son la alo-reactividad bidireccional, la presencia de anticuerpos anti-HLA, la alo-reactividad KIR, la identidad haplotípica, los antígenos maternos heredados, ciertas características intrínsecas del donante y el tiempo del que disponemos para la realización del trasplante.

El Dr. Vilches presentó el complejo polimorfismo de los receptores KIR, así como la variabilidad estructural que pueden presentar y la diferente afinidad que poseen por el HLA-I. Su gran variabilidad, demanda la necesidad de un sistema de nomenclatura basado en la estructura del receptor. El estudio de la «histocompatibilidad KIR» en el trasplante de progenitores hematopoyéticos es un tema de actualidad, aunque con cierta controversia. Si bien, estudios preliminares mostraron que la utilización de células NK del donante podrían ser utilizadas para combatir las células tumorales del receptor, estudios más recientes no muestran resultados demasiado prometedores.

La Dra. Ercilla introdujo el concepto de epigenética y describió los principales mecanismos que participan a este nivel. El polimorfismo del HLA, la influencia del medio ambiente, el papel de otros genes, cada vez mejor conocidos a través de los estudios GWAS, y la forma en que el sistema inmunitario reacciona frente a cada estímulo, son piezas clave para la comprensión de la mayor o menor predisposición de un individuo a desarrollar una determinada enfermedad.

El Dr. Yagüe presentó los sistemas «Fluidigm Access System Array» y la «Next Generation Sequencing» como tecnologías que pueden llegar a revolucionar el estudio, entre muchas otras, de las enfermedades autoinflamatorias (FMF, HIDS, TRAPS, CAPS...), enfermedades raras, hereditarias o no,

caracterizadas por episodios inflamatorios recurrentes y auto-limitados.

El profesor F. Garrido presentó la forma en que las células tumorales evaden al sistema inmunológico. Los linfocitos T reconocen péptidos «extraños» presentados a través del HLA-I de ciertas células tumorales. Estas podrán ser identificadas y atacadas, controlando así su proliferación. Las células tumorales que no expresan moléculas de HLA, serán «invisibles» para los linfocitos, por lo que escapan de su control, continúan proliferando y acaban por invadir nuevos órganos y tejidos. Describió hasta 7 fenotipos diferentes de células tumorales que no expresan HLA, subrayando la importancia de que algunos de ellos son reversibles. El proponía el uso de terapia génica para revertir estos patrones y conseguir así que estas células vuelvan a expresar HLA y, que por tanto puedan ser reconocidas y posteriormente destruidas por los linfocitos T, controlando así la progresión del cáncer.

Agradecimientos

Agradecer en primer lugar a la Sociedad Española de Inmunología (SEI) por habernos dado la posibilidad de asistir a este curso. A todos los miembros del Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona por su hospitalidad, a la Fundación Josep Carreras contra la leucemia, al Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO), a la Organización Catalana de Trasplante (OCATT), a la Organización Nacional de Trasplante (ONT) por haber hecho posible la realización de este curso y, finalmente, a la EFI por su reconocimiento.