

# Trasplantament

NÚMERO 33 OCTUBRE 2006

**Activitat de donació  
i trasplantament de teixits  
a Catalunya 2005**

Pàg. 2

**9è Congrés de la SCT**

Barcelona,  
25-28 de febrer, 2007

Pàg. 15

**Jornada de biovigilància**

Barcelona,  
28 de novembre 2006

Pàg. 16

## EDITORIAL

### Avenços encoratjadors

L'èxit dels trasplantaments depèn de múltiples factors i alguns dels més importants tenen a veure amb l'adequat diagnòstic i tractament de les complicacions clíniques. Clàssicament, les complicacions s'han classificat en aquelles directament relacionades amb la resposta immunològica de l'hoste contra l'empelt (el rebuig agut és l'exemple paradigmàtic) i les que apareixen com a conseqüència de l'excés d'immunosupressió administrada per prevenir o tractar les anteriors (infeccions oportunistes, neoplàsies, etc.). En aquest número de *Butlletí de Trasplantament* es presenten dos treballs que demostren clarament el progrés assolit en ambdós fronts: rebuig agut humoral i neoplàsies posttrasplantament. Durant molts anys s'ha estat afirmant que, un cop resolt el problema del rebuig hiperagut (mediat per anticossos preformats) amb la utilització de la prova creuada, el tractament immunosupressor utilitzat en trasplantament ha de dirigir-se a controlar la resposta cel·lular. No és, doncs, estrany que els fàrmacs utilitzats actualment en trasplantament siguin molt eficaços en la prevenció del rebuig agut cel·lular, però tinguin una escassa o nul·la efectivitat enfront de la resposta humoral. Un cop clar quin és el camí de la prevenció i tractament del rebuig cel·lular, s'ha pogut demostrar amb claredat que una proporció no petita de pacients experimenten un rebuig agut mediat per anticossos. En el treball que aquí es publica s'exposen els avenços en el diagnòstic i el tractament del rebuig agut humoral. L'aplicació d'aquests coneixements està canviant radicalment els protocols diagnòstics en els nostres hospitals, incorporant el monitoratge d'anticossos anti-HLA posttrasplantament de manera rutinària i la detecció de la fracció C4d del complement en les mostres de biòpsia. En el terreny de les neoplàsies posttrasplantament, ha hagut un replantejament radical del maneig dels fàrmacs immunosupressors arran dels darrers coneixements que mostren el paper prooncogènic dels anticalcineurínics i l'efecte antitumoral dels inhibidors de mTOR. Conciliar l'evident benefici dels anticalcineurínics en la prevenció del rebuig agut i en la millora de la supervivència amb el seu efecte potenciador de les neoplàsies no resulta fàcil. Tampoc és senzill definir quina és la millor estratègia en la utilització dels mTOR, però disposar d'una família de fàrmacs que combina una acció immunosupressora potent i simultàniament antineoplàstica obre noves alternatives en la individualització de la teràpia immunosupressora per als nostres pacients.

## SUMARI

### TRASPLANTAMENT DE TEIXITS HUMANS

Activitat de donació  
i trasplantament de teixits  
a Catalunya 2005.....2

### TEMA A REVISIÓ

Rebuig agut humoral  
posttrasplantament.....5

Càncer i immunosupressió  
en el trasplantament renal.....9

### RESULTAT BEQUES FCT 2005

Interacció de calcineurina  
amb el seu inhibidor endogen  
calcipresina 1: anàlisi  
estructural per al disseny  
de nous fàrmacs .....13

Anàlisi de la variabilitat  
genètica del VHC i la seva  
resposta al tractament antivíric  
abans i després  
del trasplantament hepàtic.....14

### ACTUALITAT

9è Congrés de la SCT:  
programa científic.....15

### OCATT

Jornada de biovigilància .....16

6a Jornada de  
coordinadors hospitalaris  
de trasplantaments.....16

Activitat de donació  
i trasplantament.....16

# Activitat de donació i trasplantament de teixits a Catalunya 2005

L'activitat de trasplantaments de teixits humans a Catalunya ha tornat a experimentar un augment durant l'any 2005, tant pel que fa al nombre global de pacients tractats com al d'empelts utilitzats.

L'any 2005 a Catalunya s'han trasplantat 2.918 pacients amb teixits sòlids i cultius cel·lulars d'origen humà, en els quals s'han utilitzat 3.483 empelts. Els teixits sòlids implantats (Taula 1) procedeixen de donació al·logènica després de ser processats i preservats en fred pels bancs de teixits, mentre que els cultius cel·lulars implantats són de procedència autògena i emprats per les especialitats relacionades.

## TRASPLANTAMENT DE PROGENITORS DE L'HEMOPOESI

Pel que fa al trasplantament de progenitors de l'hemoïpoeï (TPH), el nombre de trasplantaments realitzats ha estat de 371, dels quals 241 han estat trasplantaments autògens i 130, al·logènics. D'aquests, 93 són procedents de donant emparentat i 37, de donant no emparentat (Figura 1). Del total de pacients tractats amb un TPH, el 83% correspon a trasplantaments d'adults, i només el 17% són infantils (Figura 2). L'índex pmp global de TPH d'aquest any a Catalunya és de 53.

## TEIXIT OSTEOTENDINÓS PRESERVAT EN FRED

En la donació d'aquest teixit, se segueix mantenint la tendència observada els darrers anys, que no és altra que la disminució de la donació al·logènica de viu; aquest fet també s'està produint a tot l'Estat espanyol, encara que de manera més lenta. La disminució d'aquest tipus de donació és una tendència natural que es va produint a mesura que els bancs de teixits van assolint una major eficiència en el seu funcionament. Malgrat aquesta disminució relativa de la donació, que afecta al pmp global, la disponibilitat de teixit als bancs segueix sent alta, pel continuat

increment de la donació de teixits procedents de donants multiorgànics i de donants cadàver (Figures 3 i 4). El nombre de pacients tractats amb teixit osteotendinós preservat en fred ha estat de 1.441, en el tractament dels quals s'han utilitzat 2.006 empelts, amb una taxa de pacients trasplantats de 289 pmp (Figura 5), mentre que la taxa mitjana a l'Estat espanyol ha estat de 136,1 pmp. El cultiu de condrocits per la seva aplicació en trastorns condrals de l'articulació del genoll segueix mantenint una utilització escassa. La utilització dels altres tipus de cultius en les especialitats de cirurgia ortopèdica i traumatologia i cirurgia maxil·lofacial, com ara l'aïllament i cultiu de cel·lules mare procedents d'adipòcits, moll d'os expandit i plasma ric en plaquetes, preparats pels bancs de teixits, es basen en la seva acció com a factors enriquidors per la formació d'os i són aplicats en diversos processos quirúrgics. Els cultius cel·lulars i derivats biològics utilitzats en aquestes especialitats són de procedència autògena.

## TEIXIT OSTEOTENDINÓS LIOFILITZAT

Alguns tipus de teixits humans han experimentat uns millors resultats d'utilització per a determinades especialitats quirúrgiques i patologies quan s'utilitzen altres sistemes de processament i preservació diferents del fred, com és el cas del teixit ossi liofilitzat. Un altre dels seus avantatges és la facilitat de conservació, ja que es pot mantenir durant molt de temps envasat al buit i a temperatura ambient. La distribució de teixit ossi liofilitzat, que es fa des dels bancs de teixits de Catalunya cap a la resta de l'Estat, segueix incrementant cada any, a l'igual de la seva utilització. El nombre total d'unitats distribuïdes ha estat de 5.195, i d'aquestes, el 25,2% (1.310 unitats) han estat distribuïdes i implantades dins la mateixa Catalunya (Figura 6).

## TRASPLANTAMENT DE CÒRNIA I TEIXIT OCULAR

Aquest any, el nombre de pacients tractats amb trasplantaments de còrnia ha estat de 929, amb una taxa pmp de 134, mentre que el pmp de tot l'Estat espanyol ha estat de 68,57 (Figura 7). El nombre de trasplantaments de còrnia es manté molt estable des de fa uns anys i es veu poc afectat per l'increment experimentat en la generació de teixits els dos darrers anys. De totes maneres, aquest increment de la generació de teixit corneal que s'ha observat els dos darrers anys ha comportat una disminució important de la viabilitat del teixit obtingut (16% menys respecte de l'any 2003), per una part, per un intent d'obtenir teixit corneal procedent de donants anyencs, i per altra part, per satisfer i respectar la voluntat de donació altruista que exerceix un dels nostres bancs. En l'àmbit de l'oftalmologia, i més concretament en el tractament del pol anterior de l'ull, es segueixen utilitzant tant els cultius de limbe, que són d'una gran utilitat per tractar problemes congè-

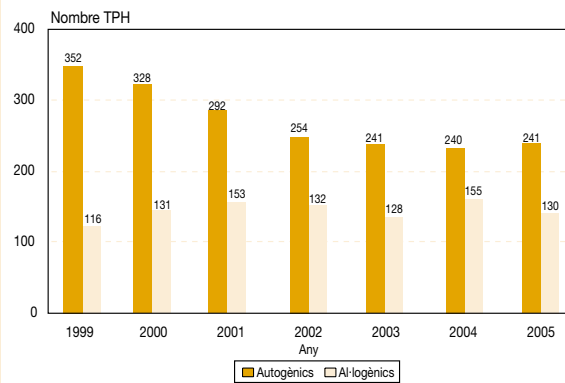
Pacients tractats amb teixits sòlids Taula 1 (1999-2005)

Tipus de teixit	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
T. osteotendinós	889	992	1.049	1.240	1.312	1.286	1.441
Cult. de condrocit	0	0	3	7	0	2*	3*
Cult.cel.COT/maxil·lo	0	0	0	0	0	28*	14*
V. cardiaques	23	21	25	23	17	36	54
Segm. arterials	36	41	41	31	22	22	48
Pell i cultius C*	8	16	26	12	19	10	17
Cult. cel. oftalmol.	0	0	0	0	0	45	109
Còrnia	850	929	935	996	926	981	929
Memb. amniòtica	0	0	70	159	159	265	320
<b>Total</b>	<b>1.806</b>	<b>1.999</b>	<b>2.149</b>	<b>2.468</b>	<b>2.455</b>	<b>2.645</b>	<b>2.918</b>

\* Incide en el total de teixit osteotendinós

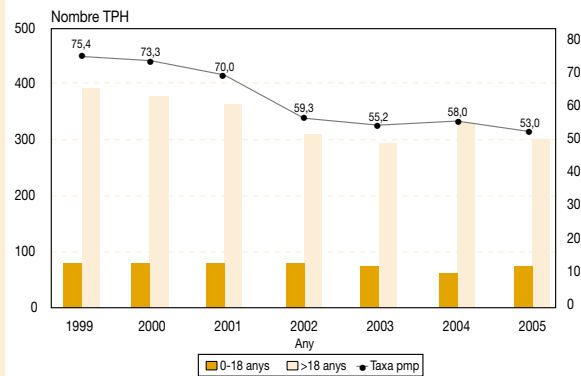
Tipus de TPH (1999-2005)

Fig.1



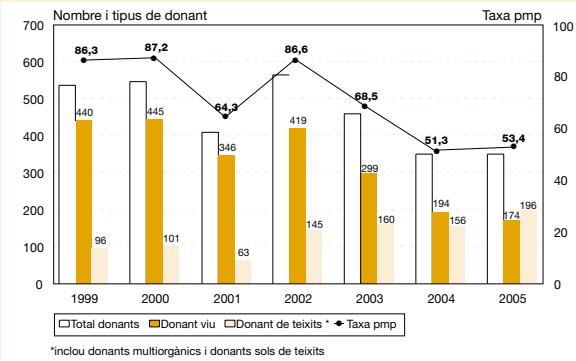
Nombre de TPH d'adults i infantils i taxa pmp (1999-2005)

Fig.2



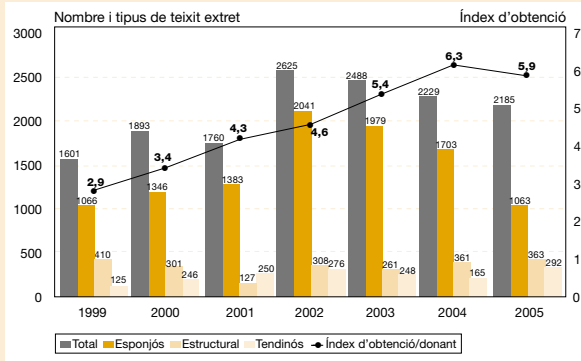
Donació de teixit osteotendinos i taxa pmp (1999-2005)

Fig.3



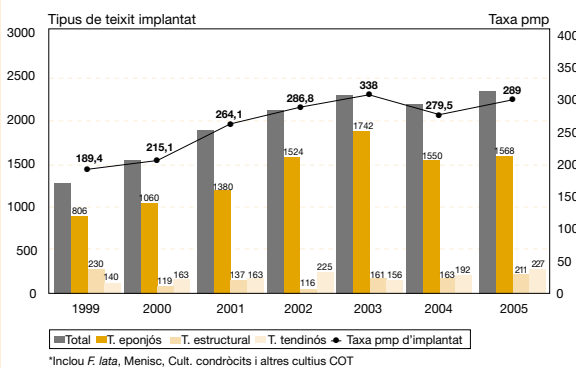
Obtenció de teixit osteotendinos i índex d'obtenció (1999-2005)

Fig.4



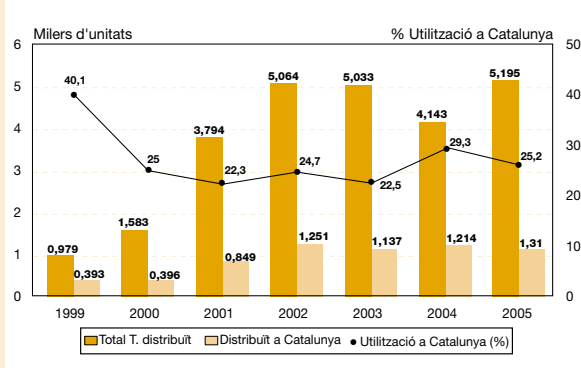
Tipus de teixit osteotendinos implantat (1999-2005)

Fig.5



Distribució i implantació de teixit ossi liofilitzat (1999-2005)

Fig.6



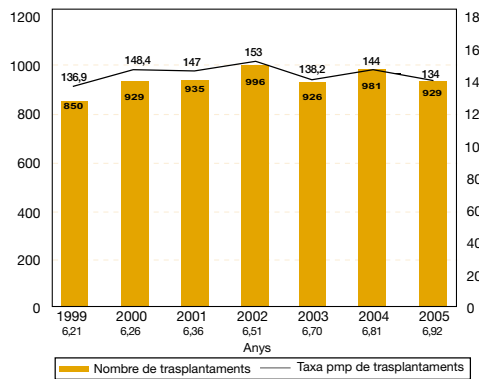
nits o adquirits d'insuficiència límbica, com la implantació de teixit escleròtic (ambdós poden ser de procedència autòloga o al·logènica). Els col·liris utilitzats són elaborats amb sèrum autòleg. La utilització de membrana amniòtica, emprada per tractar patologia de la cambra anterior de l'ull, segueix augmentant, i aquest any s'han tractat 320 pacients. Una altra de les utilitats d'aquest teixit és la de servir de suport dels cultius de cèl·lules limbars (Taula 2).

TRASPLANTAMENT DE TEIXIT VASCULAR

L'obtenció de teixit vascular, tant de vàlvules cardíaques com de segments arterials, ha experimentat un increment del 28% en el cas de les vàlvules i del 24% en els dels segments, al mateix temps que s'observa una millora de l'índex de viabilitat en ambdós casos (Figures 8 i 9). La implantació de teixit vascular, segments arterials i vàlvules car-

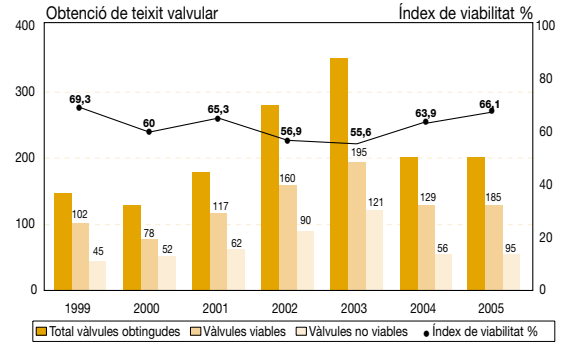
**Nombre de trasplantaments de còrnia i taxa pmp (1999-2005)**

Fig.7



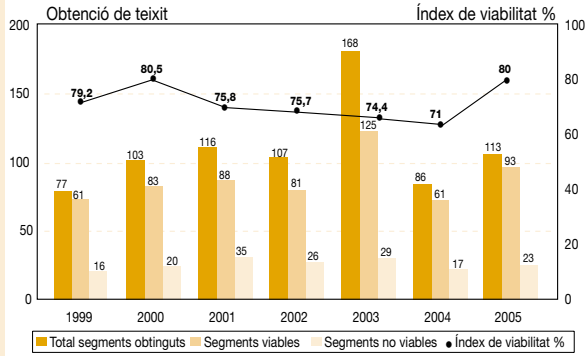
**Obtenció i viabilitat del teixit valvular (1999-2005)**

Fig.8



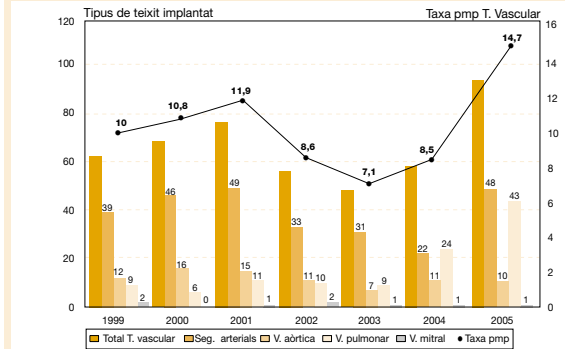
**Obtenció i viabilitat dels segments arterials (1999-2005)**

Fig.9



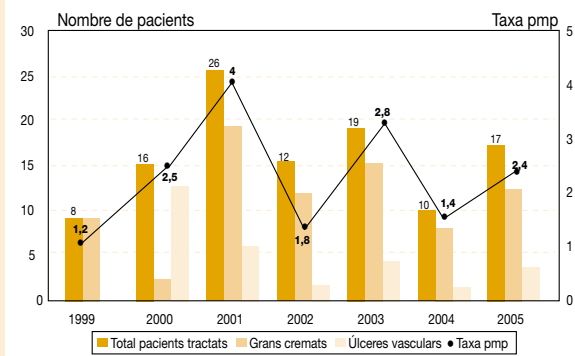
**Tipus de teixit vascular utilitzat i taxa pmp**

Fig.10



**Pacients tractats amb pell i diagnòstics (1999-2005)**

Fig.11



**Nombre i tipus de teixit ocular distribuït 2005**

Taula 2

	Tipus de teixit distribuït	A Catalunya	A la resta de CC.AA.
Trasplantament de còrnia	1.098	929	169
Implant de M. amniòtica	365	320	45
Implant de T. escleròtic	10	5	5
Cultiu de cèl. limbars	6	6	0
Col·liris autòlegs	93	93	0
<b>Total</b>	<b>1.572</b>	<b>1.353</b>	<b>219</b>

díaques ha experimentat, aquest any, un important increment: l'activitat realitzada és un 43% superior a la realitzada l'any anterior. La implantació de teixit vascular realitzada a Catalunya suposa el 43% en el cas de les vàlvules, i el 42% en el dels segments, del total de teixit vascular implantat a l'Estat espanyol. El pmp d'implantació a Catalunya és del 14,7 (Figura 10).

**OBTENCIÓ I IMPLANTACIÓ DE PELL**

La donació i la implantació de pell se segueixen mantenint molt estables, a l'igual de les indicacions per a la seva utilització. La taxa pmp d'implant ha estat de 2,4 i el nombre de pacients tractats suposa el 44% del total de pacients tractats en tot l'Estat espanyol (Figura 11).

.....  
**María Jesús Félix i Roser Deulofeu**  
 OCATT

El fet que el primer èxit clínic en el trasplantament d'òrgan sòlid (el trasplantament renal realitzat el 1954) s'obtingués essent el donant i el receptor individus genèticament idèntics va posar de manifest com n'és d'important, el paper que juguen en aquest camp les "diferències antigèniques" responsables del rebuig de l'empelt. L'experiència clínic acumulada en el trasplantament renal va demostrar el paper patogènic que juguen els anticossos donant-específics preexistents en la supervivència a curt termini de l'empelt renal. Els anticossos preformats ocasionen un rebuig "hiperagut" i, de manera pràcticament invariable, la pèrdua de l'empelt. Els antígens involucrats en aquest rebuig van ser identificats progressivament com a pertanyents al sistema sanguini ABO —coneguts pels treballs de Landsteiner el 1901— o bé al Sistema Major d'Histocompatibilitat —descobrint de Dausser el 1952. El coneixement de la seva rellevància clínic va condicionar l'organització d'equips multidisciplinaris en el trasplantament renal que, a més d'assegurar l'absència d'anticossos en el moment de l'implant d'un empelt renal, van permetre el monitoratge immunològic pretrasplantament.

El trasplantament renal es va erigir, per tant, des dels seus inicis, com a model d'empelt sensible al dany humoral, però tots els empelts d'òrgan sòlid han demostrat, com a mínim, susceptibilitat al rebuig hiperagut humoral mediat per hemaglutinines. Tanmateix, el paper negatiu dels anticossos anti-HLA donant-específics en aquests altres trasplantaments és encara matèria d'estudi: si bé aquests anticossos poden condicionar la realització de trasplantaments cardíacs o pancreàtics, no han estat habitualment decisius en l'èxit de trasplantaments hepàtics o pulmonars.

#### REBUIG AGUT HUMORAL EN EL TRASPLANTAMENT RENAL

**Algunes dades històriques.** Tot i el període inicial d'interès en el moment en què començaven a multiplicar-se els programes de trasplantament renal de cadàver, l'efecte patogènic dels anticossos donant-específics i el complement no ha rebut massa atenció per part de la comunitat transplantadora fins a èpoques recents. L'aplicació de la compatibilitat ABO i la indicació d'obtenir proves creuades "negatives" pretrasplantament amb els limfòcits del donant —per descartar la presència d'anticossos preformats enfront dels antígens HLA del donant— va allunyar la preocupació pel "rebuig hiperagut". Un rebuig que ocasionava la pèrdua

## Rebuig agut humoral posttrasplantament

El rebuig agut humoral posttrasplantament és la principal causa de pèrdua de l'empelt d'un òrgan sòlid durant els primers mesos que segueixen al trasplantament, encara que, gràcies als tractaments actuals, es pot aconseguir una normalització de la supervivència de l'empelt.

d'un empelt renal que mostrava dany vascular greu junt amb dipòsits de complement i infiltració per neutròfils. Així, durant varies dècades, els interessos dels investigadors es van centrar en l'estudi del paper que juguen els limfòcits T en el rebuig agut de l'empelt renal.

**Aproximadament entre el 20 i el 30% dels episodis de rebuig agut posttrasplantament renal presenten un component humoral en l'època actual.**

A principis dels anys 90, P. Halloran et al. van fer renèixer un altre cop l'interès per la rellevància clínic que podia tenir l'aparició d'anticossos donant-específics, aquesta vegada

posttrasplantament renal. Aquest grup va establir que el rebuig agut associat amb el desenvolupament d'anticossos donant-específics *de novo* era una entitat clínic-patològica diferenciada que comporta un mal pronòstic. Van descriure un tipus de rebuig agut greu provocat per anticossos anti-HLA de classe I amb biòpsies que van demostrar un important dany vascular, glomerulitis i una significativa presència de neutròfils en els capil·lars peritubulars.

En aquesta mateixa època, H. Feucht et al. van demostrar el valor pronòstic de la detecció de dipòsits de la fracció C4d del complement en capil·lars peritubulars en biòpsies d'empelts renals de receptors amb funció retardada o rebuig, especialment si es tractava de pacients d'alt risc immunològic. Van proposar que els dipòsits de C4d podien evidenciar una reacció immune humoral enfront de l'endoteli de l'empelt renal, d'altra manera indetectable. Tanmateix, en aquests estudis inicials no van incloure la detecció d'anticossos donant-específics en els receptors de trasplantament.

Un altre pas important en els anys 90 va ser la demostració realitzada pel grup del Massachussets General Hospital de Boston de l'excel·lent correlació entre la presència de dipòsits difusos i brillants de C4d en els capil·lars peritubulars en les biòpsies d'empelts renals de receptors que desenvolupaven anticossos anti-HLA donant-específics (HLA de classe I i/o de classe II) en el moment del rebuig. Poc després, el grup de Regele et al. va confirmar l'especificitat de la presència del C4d com a mar-

cador de lesió de l'empelt renal associada a la presència d'anticossos anti-HLA en una llarga sèrie de receptors amb biòpsies dels empelts renals.

**Definició.** Els avenços en el coneixement del rebuig agut humoral de l'empelt renal van portar als participants de la Sisena Conferència de Patologia del Trasplantament de Banff a estandarditzar l'avaluació de la detecció de C4d en les biòpsies dels empelts renals. Van recomanar la tinció sistemàtica de C4d en totes les biòpsies de trasplantament, atès el valor pronòstic que implica per a la supervivència dels empelts. Es van establir, per tant, pels clínics uns criteris diagnòstics de rebuig humoral que inclouen: 1) evidència clínica de disfunció de l'empelt renal, 2) evidència serològica de la presència d'anticossos anti-HLA o d'altres anticossos donant-específics antiendoteli, 3) evidència morfològica de lesió de l'empelt renal, i 4) evidència immunopatològica de lesió mediada per anticossos, amb la presència de dipòsits de C4d en capil·lars peritubulars.

**Característiques clíniques.** L'anàlisi sistemàtica dels dipòsits de C4d en les biòpsies d'empelts renals i la seva correlació amb la detecció d'anticossos donant-específics en el sèrum ha permès estimar que la incidència global de rebuig agut humoral posttrasplantament renal oscil·la entre 2 i 10%. Aproximadament entre el 20 i el 30% dels episodis de rebuig agut posttrasplantament renal presenten un component humoral en l'època actual. Atès que el rebuig humoral acostuma a presentar-se com una disfunció greu de l'empelt, el seu diagnòstic precoç, així com el tractament adequat, són essencials per a la seva supervivència.

El rebuig agut humoral es produeix típicament en el període inicial posttrasplantament renal. Inicialment es van identificar tres formes de presentació clínica: 1) funció retardada de l'empelt, probablement relacionada amb la presència d'un nivell baix d'anticossos donant-específics preformats i no detectats en el moment del trasplantament; 2) rebuig agut greu precoç (habitualment rebuig agut humoral pur), i 3) rebuig agut clàssic (amb freqüència una entitat mixta entre el rebuig agut humoral i el rebuig agut cel·lular).

Avui en dia, tanmateix, s'han diagnosticat episodis de rebuig agut humoral en diverses situacions clíniques i en diferents moments després del trasplantament renal: episodis de rebuig relacionats amb una mala adherència al tractament immunosupressor, amb protocols d'inducció de tolerància, amb una minimització de la immunosupressió o amb

rebuigs subaguts més tardans. Aquestes dades suggereixen que el rebuig agut humoral ha de ser considerat en el diagnòstic diferencial de qualsevol episodi de disfunció aguda de l'empelt renal en cadascuna de les etapes del trasplantament.

**Algunes dades d'interès diagnòstic.** El rebuig agut humoral és més freqüent en pacients sensibilitzats o en aquells amb trasplantaments previs. La majoria dels anticossos involucrats actua enfront d'antígens HLA, habitualment del tipus IgG, sense poder-se descartar el paper de les IgM. Tanmateix, diversos estudis suggereixen que d'altres antígens endotelials no-HLA poden estar implicats en alguns episodis de rebuig agut humoral. Per aquesta raó, la presència de dipòsits difusos de C4d en una biòpsia precoç posttrasplantament renal, junt amb l'existència de dades morfològiques de rebuig mediat per anticossos, fins i tot en absència d'anticossos anti-HLA IgG en el sèrum corresponen, pot ser un diagnòstic de rebuig agut humoral i implicar la necessitat d'un tractament específic.

Per la detecció d'anticossos anti-HLA donant-específics es poden utilitzar tècniques basades en la citotoxicitat mediada pel complement (detecten anticossos que produeixen citòlisis) o en la citometria de flux i l'ELISA (aquestes dues darreres tècniques detecten anticossos que es fixen a antígens, no necessàriament citotòxics). Aquestes tres tècniques permeten avui en dia realitzar proves creuades donant-específiques i estudiar l'existència d'anticossos anti-HLA enfront d'un panel d'antígens representatius de la població general (PARA), si bé els resultats i el seu significat són en algunes ocasions diferents. També

**El rebuig agut humoral ha de ser considerat en el diagnòstic diferencial de qualsevol episodi de disfunció aguda de l'empelt renal.**

existeixen diferents alternatives per a l'estudi dels dipòsits de C4d en les biòpsies dels empelts. Tenen valor la detecció de C4d difús i brillant en capil·lars peritubulars per tècniques d'immunofluorescència indirecte amb anticossos mono o policlonals en mostres congelades, o per immunohistoquímica amb anticossos policlonals (o monoclonals, segons l'experiència aïllada de Las Palmas) en mostres parafinades. La presència de C4d en glomèruls és constant quan s'utilitza la immunofluorescència, però podria tenir valor diagnòstic si s'usa la immunohistoquímica.

#### REBUIG AGUT HUMORAL POSTTRASPLANTAMENT CARDÍAC

El rebuig agut humoral pot produir-se després del trasplantament d'altres òrgans sòlids, especialment després del trasplantament cardíac. Diverses publicacions recolzen la validesa de criteris similars als exposats prèviament (disfunció, ADS i C4d en capil·lars) per al diagnòstic d'episodis de rebuig mediat per anticossos posttrasplantament cardíac.



Existeix consens des de fa temps sobre el valor predictiu negatiu que implica la presència d'anticossos donant-específics (prova creuada positiva) o la sensibilització significativa pretrasplantament per als receptors d'un trasplantament cardíac. D'altra banda, ja en els anys 80, diversos estudis van observar que els pacients que presentaven anticossos anti-HLA inespecífics posttrasplantament cardíac tenien una supervivència pitjor. Alguns autors van relacionar l'aparició de rebuigs vasculars amb la detecció d'immunoglobulines i complement en la biòpsia de l'empelt cardíac per tècniques d'immunofluorescència i la presència d'anticossos donant-específics posttrasplantament. Una anàlisi recent del grup de Boston va trobar una correlació excel·lent entre la presència de C4d en capil·lars endomiocardiàcs, macròfags intravasculars i C3 i l'aparició d'anticossos donant-específics *de novo* després del trasplantament cardíac: el 84% dels receptors de trasplantament cardíac amb anticossos donant-específics presentaven C4d en les biòpsies de l'empelt, enfront d'un 12% dels pacients sense anticossos donant-específics. Existeixen també algunes publicacions de casos clínics sobre el tractament específic del rebuig agut humoral posttrasplantament cardíac.

Sota la direcció de la Societat Internacional de Trasplantament de Cor i Pulmó, es va establir el 2004 una definició consensuada de rebuig agut humoral posttrasplantament cardíac de recent publicació, similar a la que existeix en trasplantament renal. D'altra banda, existeixen dades que recolzen també el paper dels anticossos anti-HLA en la vasculopatia crònica, és a dir, el "rebuig crònic" de l'empelt cardíac.

#### REBUIG AGUT HUMORAL DESPRÉS DEL TRASPLANTAMENT D'ALTRES ÒRGANS

Alguns casos clínics han il·lustrat l'aparició d'episodis de rebuig agut humoral de l'empelt pancreàtic o de l'empelt renal en trasplantament renohepàtic. Tanmateix, les dades són més confuses en trasplantament de pulmó o de fetge.

**Trasplantament pulmonar.** En el context del rebuig agut posttrasplantament pulmonar, la detecció de dipòsits de C4d es correlaciona amb l'evidència clínica de rebuig i la presència de dades histològiques de lesió humoral, però existeix controvèrsia quant a la seva associació amb l'existència d'anticossos anti-HLA circulants. A llarg termini, els dipòsits de C4d en la paret bronquial s'associen a l'existència de bronquiolitis obliterant, que constitueix el quadre anatopatològic típic del rebuig crònic del trasplantament pulmonar.

**Trasplantament hepàtic.** Tradicionalment, s'ha considerat el receptor de trasplantament hepàtic resistent al dany humoral mediat per anticossos anti-HLA, encara que no al rebuig greu d'un empelt ABO incompatible sense mesures profilàctiques adequades (en individus majors de dos anys). Tanmateix, publicacions recents han mostrat que títols elevats d'anticossos donant-específics poden associar-se a un rebuig agut humoral, que s'acompanya de la presència de C4d en sinusoides i venes hepàtiques en episodis de rebuig agut; o que la presència de C4d en capil·lars portals pot ajudar a distingir el rebuig agut de la recidiva de l'hepatitis per virus C en els empelts hepàtics. Falten estudis de sèries llargues de receptors de trasplantament hepàtic que abordin la correlació entre els dipòsits de C4d i la presència d'anticossos donant-específics.

#### TRACTAMENT

S'han utilitzat múltiples estratègies al llarg dels anys per al tractament del rebuig agut vascular atribuït a mecanismes humorals de rebuig. Després de la seva caracterització i identificació com a "rebuigs humorals mediat per anticossos"

en els anys 90, M. Pascual et al., del grup de Boston, van proposar una opció terapèutica que combinava la conversió a tacrolimus i micofenolat mofetil, junt amb la realització de recanvis plasmàtics i l'administració de dosis baixes de gamma-

globulina policlonal. Diversos articles han confirmat una acceptable eficàcia de pautes similars, fonamentalment en trasplantament renal i cardíac.

Aquesta alternativa terapèutica inclou el que sembla els pilars bàsics del tractament: 1) eliminar els mediadors de la lesió (anticossos i complement, fonamentalment), 2) evitar la producció i perpetuació dels mediadors, i 3) controlar la resposta immune humoral i cel·lular.

Entre les mesures orientades a eliminar els mediadors de la lesió es troben els recanvis plasmàtics, que habitualment es realitzen sense infusió de plasma fresc congelat, amb l'objectiu de disminuir el títol d'anticossos i, així mateix, les proteïnes del complement. Diversos grups han aplicat aquesta tècnica o la immunoabsorció, generalment junt amb l'administració de ciclofosfamida, en malats hipersensibilitzats pretrasplantament, amb alguns resultats positius. Progressivament s'estan acumulant experiències que demostren l'eficàcia del recanvi plasmàtic o la immunoabsorció en casos de rebuig agut humoral.

També és necessari evitar el persistent estímul dels limfòcits B i el rebot en la síntesi d'anticossos. Tradicionalment, s'ha utilitzat la ciclofosfamida amb

**Recentment s'ha establert una definició consensuada de rebuig agut humoral posttrasplantament cardíac, similar a la que existeix en el trasplantament renal.**

## PRONÒSTIC

Encara que alguns estudis han demostrat que, si s'aconsegueix revertir el dany causat pel rebuig agut humoral mediat per anticossos anti-HLA ràpida i satisfactòriament, la supervivència de l'empelt a mig termini pot ser comparable a la dels pacients que no pateixen aquest tipus de rebuig, existeixen experiències que han demostrat la possibilitat de recidiva d'aquest tipus de rebuig o bé que aquests mecanismes de dany, inadecuadament controlats, condueixen a la cronicitat. A més, diverses dades recolzen el paper dels mecanismes humorals en el rebuig crònic de l'empelt renal amb la detecció d'anticossos donant-específics en sèrum o C4d en teixit renal en biòpsies tardanes d'empelts normo o disfuncionals. Es coneixen referències similars en el trasplantament pulmonar i cardíac. Si bé l'estudi d'aquestes troballes en rebuig crònic és encara insuficient, la detecció d'anticossos anti-HLA (no donant-específics), en grans grups de pacients trasplantats, suggereix que la participació dels mecanismes humorals de lesió podria ser més freqüent en el rebuig crònic que en l'agut.

Avui en dia, per tant, qualsevol intervenció que pretengui millorar la supervivència dels empelts d'òrgan sòlid a curt i llarg termini ha de considerar els mecanismes humorals de rebuig agut i crònic.

aquest objectiu, però actualment els micofenolats presenten un perfil de seguretat i eficàcia més atractiu, tant en el control de la síntesi d'anticossos com en el tractament del rebuig agut. També la gammaglobulina policlonal té propietats immunomoduladores, com el bloqueig del sistema reticuloendotelial, i la inhibició del complement i de la síntesi d'anticossos. Els grups que han utilitzat gammaglobulina policlonal com a eina fonamental del tractament del rebuig agut humoral utilitzen dosis altes (1-2 g/kg), amb bons resultats. Però quan es combina aquest agent biològic amb recanvis plasmàtics, com a coadjuvant per al control d'anticossos i com a profilaxi antimicrobiana, les dosis oscil·len entre 100 y 200 mg/kg. Recentment, s'ha associat al tractament l'anticòs monoclonal quimèric anti-CD20 (rituximab), dirigit contra un antígen present en la majoria dels limfòcits B. Inicialment, es va utilitzar com a teràpia coadjuvant en protocols de dessensibilització pretrasplantament. També s'ha utilitzat com a profilaxi de rebuig en trasplantaments ABO incompatibles o amb XM positiu pretrasplantament. Escasses publicacions han informat de la seva utilització en el tractament del rebuig agut humoral amb èxit, però falten assaigs clínics controlats que justifiquin aquesta indicació. En l'Hospital Clínic de Barcelona, s'ha tractat a set pacients amb rebuig agut humoral (refractari al tractament amb recanvis plasmàtics) amb rituximab (2-4 dosis), amb resolució del rebuig.

A més, el control dels mecanismes de qualsevol rebuig greu implica sempre una intensificació de la

immunosupressió, atès que el rebuig suposa un fracàs terapèutic en trasplantament. En aquest sentit, tacrolimus ha demostrat una major potència immunosupressora que ciclosporina, i una significativa eficàcia en el tractament de rebuigs aguts corticore sistents o "rebuigs vasculars". A més, alguns estudis han mostrat una menor producció d'anticossos anti-HLA *de novo* en receptors renals i cardíacs tractats amb tacrolimus enfront de ciclosporina.

**Hem tingut èxit en el tractament amb rituximab de set pacients amb rebuig agut humoral refractaris al tractament amb recanvis plasmàtics.**

D'altra banda, és important valorar el dany mediat per cèl·lules T present en un percentatge significatiu de casos de rebuig agut humoral. Aquest tipus de rebuig sovint es presenta acompanyant un rebuig agut cel·lular de major o menor severitat histològica, que pot precisar la addició de tractament antilinfocitari amb anticossos.

.....  
**Marta Crespo Barrio**  
 Servei de Nefrologia  
 Hospital del Mar, Barcelona



El trasplantament renal es considera actualment la millor alternativa terapèutica en la insuficiència renal terminal, en part gràcies a les millores derivades de la disponibilitat d'immunosupressors potents i més específics. Tanmateix, el càncer posttrasplantament segueix constituint un dels costos obligats de l'ús del tractament immunosupressor crònic.

La primera percepció del fet que el risc neoplàstic podia augmentar en els pacients trasplantats està sobradament demostrada actualment, atesa l'elevada incidència de càncer en aquests pacients i el clar increment de risc de càncer en comparació amb la població en general.

La incidència de càncer posttrasplantament té una clara relació amb el temps d'exposició al tractament immunosupressor (Figura 1). Aquesta elevada incidència comporta un risc neoplàstic de 2,7 a 13,7 vegades més gran al de la població general, però també sensiblement superior al dels pacients en llista d'espera per a trasplantament renal. Per tot això, el càncer és actualment un dels majors limitadors de l'expectativa i qualitat de vida del pacient portador de trasplantament d'òrgan sòlid.

### IMMUNOSUPRESSIÓ I CÀNCER

Una clara vinculació entre tractament immunosupressor i càncer és que la intensitat del primer determina el risc del segon. Almenys un estudi prospectiu i aleatoritzat i diversos estudis retrospectius han demostrat que dosis majors de ciclosporina (CSA) es correlacionen amb increments en la incidència de càncer posttrasplantament. En d'altres casos, la utilització de règims immunosupressors més potents, i no només la variació de dosi d'un únic agent, comporten un augment del risc de càncer.

Una altra constatació d'aquest fenomen és que els pacients receptors de trasplantament no renal, generalment tractats amb una immunosupressió més potent que els trasplantats renals, presenten comparativament a aquest darrers un clar increment del risc neoplàstic. Com a exemple, la incidència acumulada de càncer comunicada pel Registre internacional de trasplantament cardíac i pulmonar (ISHLT) és la més elevada de les publicades per qualsevol altre registre, aproximadament el 35% als 60 mesos posttrasplantament (Figura 1). Finalment, cal esmentar el fet que una immunosupressió més potent es relaciona també amb una major agressivitat tumoral, en termes d'un accelerat creixement i metàstasi, i una menor supervivència dels pacients.

### MECANISMES IMPLICATS

El risc augmentat de càncer en el pacient trasplantat és degut a la convergència de múltiples factors:

## Càncer i immunosupressió en el trasplantament renal

El càncer *de novo*, clarament relacionat amb l'ús d'immunosupressors, limita els resultats del trasplantament renal, d'aquí ve la necessitat de dissenyar estratègies d'immunosupressió més segures en aquest aspecte.

1) factors mediambientals i genètics, comuns a la població general; 2) l'acció de diversos oncovirus i la facilitació de la supervivència dels clons cancerosos, possibilitada per la depressió immunològica; 3) i finalment, els efectes prooncogènics i antioncogènics directes dels fàrmacs immunosupressors.

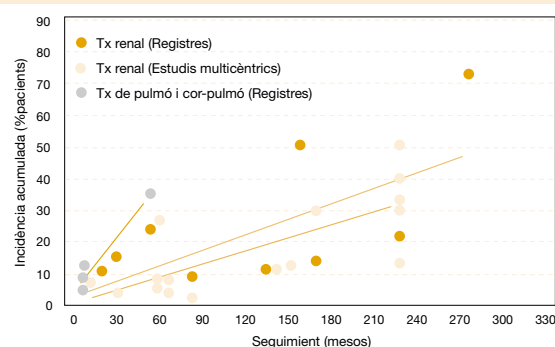
Respecte d'aquests darrers, les dades epidemiològiques revelen només de manera parcial la informació necessària per obtenir conclusions rigoroses en aquest camp. Els assaigs clínics aleatoritzats rares vegades inclouen el nombre necessari de pacients, o un seguiment suficientment prolongat, mentre que els registres rares vegades posseeixen informació detallada sobre els immunosupressors utilitzats i les seves dosis al llarg del temps. Enfront d'això, existeix un enorme i creixent volum de dades experimentals quant als efectes oncogènics directes dels fàrmacs immunosupressors que podrien ser d'enorme valor per aclarir aquesta qüestió en l'escenari clínic.

### AGENTS BIOLÒGICS

Com a grup, i exclouent els anticossos monoclonals dirigits enfront del receptor d'IL-2 o CD25 (anti-CD25), els anticossos antilimfocítics s'ha demostrat que augmenten el risc de càncer, principalment del tipus associat a oncovirus. Tanmateix, les petites diferències entre els diferents anticossos en el rang d'activitat enfront dels antígens de superfície limfocítics podrien ser rellevants. En aquest sentit, és molt significativa la disminució de risc neoplàstic

**Incidència de càncer segons el temps de seguiment posttrasplantament i tipus d'estudi**

Fig.1



amb la utilització d'ATG-Fresenius, en comparació a d'altres agents d'aquest grup, observada en alguns estudis i que haurà de ser confirmada en el futur. Només els anti-CD25 posseeixen el privilegi d'haver demostrat la seva eficàcia immunosupressora reduint les taxes de rebuig agut i, simultàniament, d'una manca d'evidències consistents que demostrin un increment en el risc neoplàstic associat a la seva utilització.

### GLUCOCORTICOIDES

Es tenen poques evidències epidemiològiques que permetin dilucidar el seu potencial oncogènic en el trasplantament d'òrgans, però no s'ha d'oblidar que l'ús de glucocorticoides (GC) en la població no trasplantada i sense combinació amb d'altres immunosupressors sí que s'ha associat a un risc incrementat de neoplàsia, fonamentalment càncer cutani no melanoma (CCNM). Les dades experimentals suggereixen que els GC serien capaços d'induir resistència a l'apoptosi de la cèl·lula tumoral en els pacients portadors de tumors sòlids. En conclusió, bé sigui mitjançant l'acció prooncogènica directa sobre la cèl·lula tumoral o bé mitjançant la facilitació de l'escapament de la cèl·lula tumoral de la immunovigilància, els GC podrien contribuir de manera significativa al risc neoplàstic dels pacients trasplantats renals.

### ANTIMETABÒLITS

Azatioprina (AZA) incrementa l'activitat mutagènica de l'ADN per mecanismes dependents i independents de la radiació ultraviolada. De fet, aquest darrer mecanisme podria ser un responsable fonamental de l'increment, en pacients trasplantats, de les taxes de leucèmia mieloide aguda i del síndrome mielodisplàsic, caracteritzades per l'existència de defectes de reparació de l'ADN, i el risc d'aparició del qual s'ha correlacionat estretament amb les dosis d'AZA. Respecte a micofenolat mofetil (MMF), els seus efectes antiproliferatius són responsables també d'una certa activitat antitumoral *in vitro* sobre diverses línies cel·lulars de càncer. Tanmateix, les dades experimentals són conflictives, havent estat també relacionats amb increments de la invasivitat tumoral, amb un efecte mutagènic i, contràriament, amb fenòmens d'inhibició de la disseminació tumoral. A més de tot això, és especialment rellevant que MMF possiblement incrementa l'activitat antiherpètica d'aciclovir i ganciclovir, la qual cosa podria ser d'interès en la prevenció de la malaltia limfoproliferativa (MLP) induïda pel virus d'Epstein-Barr (VEB). Des d'un punt de vista clínic, MMF no ha estat associat a un increment de risc neoplàstic respecte d'AZA, i la seva utilització podria inclús associar-se a una lleugera reducció en les taxes de la MLP. Aquesta informació és extremadament important, ja que, si tenim en compte que MMF ha demostrat una eficàcia immunosupressora superior a AZA, el seu ús no es tradueix en un increment del càncer posttrasplantament.

### ANTICALCINEURÍNICS

L'efecte immunosupressor dels anticalcineurínics (AC), a més de la seva capacitat d'inhibició de l'activitat fosfatasa de la calcineurina, resideix també en l'increment de producció del factor de creixement transformant beta (TGF- $\beta$ ). Gràcies al treball pioner d'Hoyo et al. se sap també que el TGF- $\beta$  és un dels mediadors principals en l'adquisició del fenotip maligne per la cèl·lula exposada als AC. *In vivo*, aquest efecte és independent del sistema immunològic, i ha estat demostrat tant per CSA com per tacrolimus (Tac). Tanmateix, la participació del TGF- $\beta$  en l'activitat oncogènica dels AC no es limita als seus efectes cel·lulars, ja que actua inhibint la resposta immune del receptor, augmenta la secreció de matriu extracel·lular i incrementa la neoangiogènesi. Aquest darrer fenomen, observat en animals tractats amb CSA, ha estat relacionat amb l'augment de la secreció no només del TGF- $\beta$ , sinó també per l'augment del factor de creixement endotelial vascular (VEGF) associat al tractament amb aquest fàrmac. Clínicament no s'evidencien grans diferències en el risc de càncer associat a CSA enfront de Tac. Sembla que la major potència immunosupressora de Tac podria associar-se a una major taxa de la MLP, mentre que el seu menor potencial oncogènic redueix lleument el risc de tumors sòlids en comparació a CSA.

### INHIBIDORS DE mTOR

Després de la introducció dels inhibidors de mTOR en el trasplantament d'òrgan sòlid, diversos estudis han intentat demostrar el seu possible paper dual com a agents immunosupressors i antitumorals. Amb aquest propòsit, els treballs experimentals *in vivo* han estat desenvolupats amb dosis que obtenen una immunosupressió eficaç. En aquestes condicions, siròlimus (SRL) induïx no només la restricció del creixement tumoral, sinó també la inhibició del procés de metastasi. És molt destacable, a més, que els efectes de CSA a dosis immunosupressores en tots aquests models són oposats als de SRL, promovent el creixement tumoral, la angiogènesi i la metastasi. Significativament, els efectes deleteris de CSA, demostrats en aquests models *in vivo* i *in vitro*, van ser abolits per l'associació amb SRL.

Com a valor afegit a aquests efectes antitumorals directes, els inhibidors de mTOR interrompen la via de senyalització que mediatitza els efectes nocius a llarg termini de la llum ultraviolada B sobre la pell, com l'envelliment prematur i la carcinogènesi. Per altra banda, SRL i everòlimus (EVE) són capaços d'inhibir profundament *in vitro* i *in vivo* la proliferació, la progressió del cicle cel·lular i la supervivència de clons cel·lulars de limfomes de cèl·lules B associats a VEB. D'aquesta manera, i prenent totes aquestes dades en conjunt, sembla que SRL podria ser capaç de reduir la incidència de dos de les més freqüents neoplàsies posttrasplantament, la MLP i el CCNM.

Les primeres dades clíniques obtingudes després de la introducció de SRL en el trasplantament renal semblen confirmar, almenys en part, les diferents evidències experimentals. Dos assaigs clínics aleatoritzats i controlats que comparen règims basats en SRL enfront de CSA, combinats amb AZA o MMF i prednisona (Pdn) en trasplantats renals ( $n = 216$ ), van demostrar una incidència de tumors *de novo* als dos anys de seguiment del 0% en el grup de SRL enfront del 5% en el grup de CSA. Uns altres dos assaigs clínics aleatoritzats i controlats ( $n = 1.295$ ) van examinar la combinació de CSA i SRL amb esteroides enfront de la combinació de CSA, Pdn i AZA o placebo. Als dos anys posttrasplantament, la incidència de càncer cutani en el grup de SRL va ser menor que en el grup de CSA, esteroides i placebo. Tanmateix, la incidència global de càncer no va ser significativament diferent entre els dos grups. Recentment, Campistol et al. han publicat els resultats a cinc anys d'un altre assaig clínic aleatoritzat i controlat ( $n = 525$ ) en què els pacients inicialment tractats amb la combinació de CSA, SRL i Pdn van ser aleatoritzats als tres mesos posttrasplantament a continuar en triple teràpia o a l'eliminació de CSA. Aquesta segona estratègia va reduir significativament el risc relatiu de càncer cutani, alhora que va retardar la seva aparició i va reduir la incidència de càncer no cutani en comparació als pacients que van continuar tractats amb CSA. Finalment, es coneixen els resultats d'un darrer assaig aleatoritzat i controlat, en aquest cas realitzat sobre pacients estables en tractament amb AC, que van ser assignats a continuar amb la teràpia de manteniment inicial ( $n = 275$ ) o convertits a un règim amb SRL i lliure d'AC ( $n = 555$ ). Els resultats als 18 mesos d'aquest estudi mostren una taxa global de neoplàsia, de CCNM i de neoplàsies no cutànies (exceptuant la MLP) significativament inferior en els pacients convertits a SRL, enfront d'aquells que van continuar amb el tractament amb AC. La interpretació d'aquests resultats, juntament a la dels estudis retrospectius realitzats analitzant els resultats obtinguts amb inhibidors de mTOR, suggereix que existeix un efecte gradual; és a dir, que el risc neoplàstic és menor en el tractament basat en inhibidors de mTOR sense AC que en els tractaments combinats d'ambdós fàrmacs, i és molt inferior al dels règims basats en AC sense incloure inhibidors de mTOR.

El sarcoma de Kaposi (SK) és una rara varietat de càncer que presenta una enorme elevació del risc en pacients trasplantats respecte de la població en general i l'etiologia del qual està lligada al virus herpes VIII (VH8). L'oncovirus VH8 utilitza la via de senyalització mediada per VEGF en la gènesi d'aquesta neoplàsia de caràcter angioproliferatiu. Aquesta particular característica suposa una oportuna base racional per a la utilització d'inhibidors de mTOR en el SK. El nostre grup va proporcionar la primera descripció de la regressió de l'SK

posttrasplantament després de la conversió a SRL de dos pacients trasplantats renals prèviament exposats a CSA. Aquest treball preliminar va ser fermament corroborat posteriorment per Stallone et al. en 15 pacients portadors de trasplantament renal.

### ESTRATÈGIES D'IMMUNOSUPRESSIÓ

En aquest terreny, els enormes avenços produïts en el coneixement del càncer i sobre el perfil prooncogènic dels diferents immunosupressors obren múltiples qüestions. Tanmateix, no es disposa actualment de dades clíniques suficients per conèixer-les de manera completa i rigorosa.

**Prevenició de la neoplàsia *de novo* posttrasplantament.** Els resultats clínics esmentats anteriorment suggereixen que els règims immunosupressors que contenen un inhibidor de mTOR posseeixen un risc neoplàstic disminuït, que és encara menor si estan lliures d'AC. La decisió final sobre el tractament immunosupressor d'un determinat pacient ha de ser sospesada tenint en compte el seu perfil de risc immunològic i, òbviament, el perfil dels altres efectes secundaris de cada fàrmac. No obstant, certs pacients estan sotmesos a un risc excepcionalment elevat de patir morbiditat o mortalitat relacionada amb el desenvolupament del càncer *de novo* posttrasplantament i podrien beneficiar-se d'una immunosupressió amb un menor risc neoplàstic:

- Els pacients amb antecedents de CCNM, que estan sotmesos a un risc elevat de patir nous càncers cutanis en el futur. Atès que diversos assaigs aleatoritzats demostren que els inhibidors de mTOR s'associen a una clara reducció de la incidència d'aquest tipus específic de neoplàsia, règims basats en inhibidors de mTOR podrien reduir significativament la morbiditat i mortalitat en aquests pacients.

- Els segons trasplantaments en pacients amb antecedents de la MLP o l'SK en el trasplantament previ, que estan exposats a una gran probabilitat de recurrència després de la reintroducció del tractament immunosupressor. Malauradament, encara no es disposa d'evidències clíniques que demostrin una reducció de la incidència de la MLP sota tractament amb inhibidors de mTOR i, juntament amb això, alguns casos aïllats demostren la possibilitat del retrasplantament sense recurrència utilitzant d'altres esquemes terapèutics. Tot això no permet que es formulï una enèrgica recomanació dels inhibidors de mTOR en aquest cas, encara que, en opinió de l'autor, la utilització d'un règim basat en la combinació d'un inhibidor de mTOR i MMF, considerant que aquest darrer ha demostrat activitat antiherpètica específica, seria l'opció potencialment més beneficiosa per a aquests pacients. En el cas de l'SK, tampoc es disposa d'evidències direc-

tes d'una reducció de la incidència de l'SK de novo amb la utilització d'inhibidors de mTOR, però sí de la seva eficàcia en la resolució de l'SK posttrasplantament, per la qual cosa la seva utilització en el trasplantament de pacients amb antecedents de l'SK està prou avalada.

- En general, els pacients amb antecedents neoplàstics tenen un risc elevat de presentar un nou tumor. Les evidències que demostren la reducció del risc de càncer de manera global, i dels tumors sòlids no cutanis de manera específica, sostenen la recomanació de la utilització dels inhibidors de mTOR en aquests pacients.

**Modificacions del tractament immunosupressor en el pacient trasplantat renal amb neoplàsia de novo.** Sorprenentment, existeix un buit d'informació important en aquest terreny. En l'actualitat, l'única mesura clarament recomanada és la reducció de la immunosupressió en pacients amb SK o MLP *de novo*, mentre que el balanç de risc/benefici d'aquesta mesura és molt més debatut en el cas d'altres tumors sòlids. De tota manera, fins i tot en el cas de l'SK o la MLP, la reducció o aturada de la immunosupressió s'associa a un risc gens menyspreable de rebuig o pèrdua de l'empelt, i a més l'SK habitualment és recurrent quan es torna a introduir la immunosupressió. Estratègies alternatives, basades en els inhibidors de mTOR i la retirada d'altres fàrmacs, especialment els AC, podrien assolir l'equilibri entre una immunosupressió adequada i l'efecte antitumoral d'aquests agents. En el cas de la MLP, la utilitat de la conversió a inhibidors de mTOR com a tractament coadjuvant de la quimioteràpia convencional o el tractament específic enfront del limfòcit B mitjançant rituximab està únicament sostinguda per casos anecdòtics. Tanmateix, i com s'ha descrit anteriorment, l'eficàcia de la conversió a SRL amb eliminació d'AC en l'SK cutani posttrasplantament està clarament establerta. Òbviament, aquest abordatge no entra en conflicte amb el tractament convencional de l'SK, com la radioteràpia o l'escissió quirúrgica, quan estan indicats. Les dades clíniques sobre l'SK visceral o quadres cutanis greus són molt escasses, però recentment Lebbe et al. van publicar la seva experiència amb 14 casos de l'SK, incloent-hi formes clíniques greus i/o afectació visceral. En tres pacients es va produir la recidiva després d'una resposta inicial, i en tres més no hi va haver resposta. El autors van suggerir que els factors responsables de la ineficàcia de la conversió a SRL podrien ser, d'una banda, el llarg període des del debut de l'SK fins a la introducció de SRL i, per l'altra, l'extensió i gravetat de les lesions.

El CCNM es resol generalment amb el tractament quirúrgic. Tanmateix, alguns pacients pateixen múltiples tumors i d'altres es veuen afectats per càncers d'elevat risc de metastasi i fins i tot de

mort. En aquests pacients, la reducció de la immunosupressió és una mesura aconsellada pel consens internacional d'experts recentment elaborat. Tot i no tenint evidències directes, en l'opinió de l'autor, la conversió a SRL amb eliminació d'AC podria ser una estratègia alternativa que minimitza els riscos de rebuig o pèrdua de l'empelt i podria disminuir la morbiditat i mortalitat associada al CCNM. Diversos estudis clínics actualment en curs hauran de proporcionar recolzament a aquesta afirmació. En el cas dels tumors sòlids, el tractament oncològic convencional és la pedra angular del seu maneig. No obstant, s'han de tenir en compte les evidències ja mostrades de la més ràpida progressió i major agressivitat d'aquests tumors en la població trasplantada. Per això, la reducció de la immunosupressió és una mesura apropiada en aquests pacients, encara que l'absència d'evidències a favor d'un clar benefici en termes de supervivència del pacient i els riscos de rebuig o pèrdua de l'empelt porten a molts clínics a adoptar actituds molt conservadores. Tanmateix, una reducció significativa de la immunosupressió podria ser clarament beneficiosa i revertir en una millora de la eficàcia del tractament oncològic indicat. En aquesta qüestió és necessari destacar, a més, que l'experiència de molts clínics és que el pacient trasplantat portador d'un tumor sòlid és capaç de tolerar intenses reduccions del tractament immunosupressor durant llargs períodes sense una aparent repercussió sobre l'empelt, i aquesta constatació és avalada per diverses dades experimentals *in vivo*.

També haurien de ser considerades les evidències experimentals de l'eficàcia dels inhibidors de mTOR en la reducció del creixement i metastasi del tumor. Els inhibidors de mTOR podrien per si sols tenir un efecte beneficiós en el pronòstic dels pacients amb un càncer *de novo*. A més de permetre una retirada segura d'altres immunosupressors amb un efecte prooncogènic demostrat, els inhibidors de mTOR sembla que demostrin una acció sinèrgica amb d'altres agents antineoplàstics. Per bé que si prenem conjuntament aquestes dades sostenen el valor dels inhibidors de mTOR en el tractament dels tumors sòlids *de novo*, la seva indicació rigorosa en aquests casos haurà d'esperar els resultats dels diferents assaigs clínics actualment en desenvolupament.

.....  
**Alex Gutiérrez-Dalmau**

Servei de Nefrologia i Trasplantament Renal, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona

La viabilitat de l'empelt en el trasplantament d'òrgans només és possible si es controla la resposta immunològica. El descobriment de la ciclosporina A (CsA) en els anys 80 i més tard de FK506, en els anys 90, va suposar una revolució en el camp del trasplantament en reduir de manera considerable el risc de rebuig agut. Actualment, els protocols d'immunosupressió en la teràpia posttrasplantament són diversos, però sempre acostumen a incloure un fàrmac anticalcineurínic, atès que la calcineurina (Cn) és una molècula clau en la resposta al-loimmune específica. Aquest fàrmac actuen inhibint l'activitat fosfatasa de la Cn sobre tots els seus substrats, entre ells, els membres de la família de factors de transcripció NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*). La desfosforilació dels NFAT dona lloc a la seva translocació al nucli on induïx, en cooperació amb d'altres factors de transcripció, l'activació transcripcional de diversos gens, inclosos els de les citocines que porten a l'activació dels limfòcits T.

Tant FK506 com CsA necessiten unir-se als seus receptors intracel·lulars, les immunofilines FKBP12 i la ciclofilina A, respectivament, per poder interaccionar amb la Cn i inhibir la seva activitat enzimàtica. Sembla que els greus efectes secundaris d'aquests fàrmacs són deguts al segrest d'aquestes immunofilines, que els impedeix exercir la seva funció fisiològica, com també a la inhibició total i ubiqua de la Cn. Recentment, s'han descrit diversos inhibidors endògens de la Cn que regulen la seva activitat enzimàtica en condicions fisiològiques. Aquest és el cas de calcipresina 1 (CALP1), una proteïna que interacciona directament amb la Cn, sense necessitat d'unir-se a immunofilines intracel·lulars. Aquesta unió comporta el bloqueig de la translocació dels NFAT a nucli com a conseqüència de la inhibició de la Cn.

## HIPÒTESI I OBJECTIUS

L'elucidació dels complexos mecanismes moleculars que regulen l'activitat fosfatasa de la Cn en condicions fisiològiques pot proporcionar-nos una eina de gran utilitat per al desenvolupament de nous fàrmacs anticalcineurínics més específics i amb menys efectes secundaris que el FK506 i la CsA. Amb aquesta finalitat, una línia d'investigació del nostre grup es centra en l'estudi de la capacitat immunosupressora de les calcipresines, i principalment de CALP1.

## MÈTODES I RESULTATS

Per acotar al màxim la regió aminoacídica de CALP1 que interacciona amb la Cn i que presenta capacitat immunosupressora es van clonar diverses regions de CALP1 en el vector d'expressió procariota pGEX que permet l'expressió d'aquestes seqüències com a proteïnes de fusió a GST i la seva ràpida purificació mitjançant cromatografia d'afinitat. A continuació, es van realitzar

# Interacció de calcineurina amb el seu inhibidor endogen calcipresina 1: anàlisi estructural per al disseny de nous fàrmacs

assaigs de tipus *pull down*, en què aquestes proteïnes, GST-CALP1 nativa o mutants, es van posar en contacte amb extractes cel·lulars de diverses línies cel·lulars com a font de Cn. Els complexos proteics formats es van purificar i identificar mitjançant una anàlisi per transferència de Western per determinar quines regions aminoacídiques de CALP1 eren capaces d'interaccionar amb la Cn. Aquestes seqüències, alhora, es clonaven en fragments més petits que eren analitzats mitjançant aquesta mateixa metodologia. D'aquesta manera, es va determinar que existien dues seqüències de CALP1 de 13 aminoàcids que interaccionaven amb la Cn.

Per avaluar la capacitat immunosupressora d'aquestes seqüències es van transfectar cèl·lules amb una construcció que contenia l'ADNc de NFAT-c2 i es va determinar la seva localització cel·lular mitjançant immunolocalització. En estimular les cèl·lules amb ionomicina i calci, la Cn s'activa i els NFAT es desfosforilen i transloquen al nucli. Si es cotransfecta NFAT amb una seqüència inhibidora de Cn, l'NFAT hauria de continuar en el citoplasma i no observar-se fluorescència en el nucli. En cotransfectar NFAT amb els motius de CALP1 capaços d'unir-se a Cn es va determinar que cap d'aquests motius era capaç d'inhibir l'activitat de Cn respecte dels NFAT. Una anàlisi exhaustiva de la seqüència aminoacídica mínima amb capacitat immunosupressora va revelar que una seqüència de 21 aminoàcids que incloïa un dels motius caracteritzats d'interacció de CALP1 amb Cn era la responsable d'aquesta inhibició (motiu CIC)

## CONCLUSIONS

- En CALP1 existeixen dos motius, funcionalment independents, capaços d'unir-se a la Cn.
- El motiu CIC és la seqüència aminoacídica mínima de CALP1 capaç d'inhibir l'activitat fosfatasa de Cn respecte dels NFAT. Aquesta seqüència utilitza un dels motius d'interacció a la Cn per ancorar-se a ella.
- El pèptid CIC de CALP1 és una nova eina per a la recerca i desenvolupament de nous fàrmacs anticalcineurínics immunosupressors.

.....

**Anna Aubareda Rodríguez**  
Institut de Recerca Oncològica  
Centre de Genètica Molecular  
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona



# Anàlisi de la variabilitat genètica del VHC i la seva resposta al tractament antivíric abans i després del trasplantament hepàtic

El virus de l'hepatitis C (VHC) constitueix la principal causa de cirrosi i trasplantament hepàtic (TH) en el nostre medi. La recurrència de l'hepatitis C després del TH és pràcticament universal i de curs accelerat. Enfront de la gravetat d'aquesta malaltia, des de fa alguns anys, s'intenta prevenir la reinfecció de l'empelt hepàtic amb tractament antivíric (interferó i ribavirina). Tanmateix, l'eficàcia d'aquest tractament en pacients cirròtics és limitada i la negativitat viral es manté després del TH en només un 20% dels pacients. En aquells pacients que presenten recurrència de la infecció en l'empelt, després del TH es planteja novament el tractament antivíric. Els factors virològics que determinen la resposta al tractament antivíric no són ben coneguts. Per una part, Enomoto et al. van descriure en pacients que responien al tractament la presència de mutacions en la regió NS5a (concretament, la regió ISDR). D'altra banda, després del TH es produeix un canvi significatiu en les poblacions virals circulants. Tanmateix, actualment no existeixen estudis que hagin analitzat si el patró de resposta al tractament antivíric després del trasplantament hepàtic és el mateix o es modifica.

## HIPÒTESI

Després de la implementació del tractament antivíric en pacients amb cirrosi hepàtica en espera del TH, vam detectar que en alguns casos es produïa un canvi en el patró de resposta al tractament després de la realització del TH. La nostra hipòtesi a comprovar va ser si aquests canvis en la resposta al tractament antivíric estaven relacionats amb mutacions en la regió NS5a del VHC.

## OBJECTIUS

L'objectiu principal del nostre estudi va ser analitzar la variabilitat genètica del virus de la hepatitis C en la regió NS5a (particularment en les regions denominades ISDR, PKR-bd i V3) i si la presència de mutacions en les regions esmentades es relacionaven amb el tipus de resposta al tractament antivíric abans i després del TH.

## MÈTODES

1. Entre l'agost de 2000 i març de 2004 es van incloure 15 pacients que van rebre tractament antivíric abans i després del TH. Per bé que les pautes de tractament abans (interferó alfa-2b 3 MU/dia + RBV 800 mg/dia) i després (Peg-interferó alfa-2b 100 mcg/setmana + RBV 800 mg/dia) del TH no

van ser idèntiques, diversos estudis han demostrat que són pautes amb farmacocinètica i farmacodinàmica comparables. Es va definir resposta al tractament (R) com la reducció de 2 o més  $\log_{10}$  de la càrrega viral del VHC després de 12 setmanes de tractament i la resta de situacions es van definir com a no-resposta (NR).

2. Es va realitzar amplificació de les regions de NS5a (6742-7610 ISDR, PKR-bd i V3) en les mostres basals abans i després del TH mitjançant retrotranscripció, amplificació, retrotranscripció a cADN i nested PCR.

3. Es va realitzar seqüenciació de les regions ISDR, PKR-bd i V3 i la seva comparació abans i després del TH, i un consens (HCV-J) per determinar la presència de mutacions fixades en aquestes regions.

4. L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el test de Fisher per a variables qualitatives, el test de Mann-Whitney per a variables quantitatives independents i el de Wilcoxon per a dependents. El paquet estadístic utilitzat va ser el SPSS per a Windows V.11.0.

## RESULTATS

El patró de resposta al tractament va ser idèntic abans i després del TH en 10 pacients (Grup A: 67%), amb set pacients R-R i tres pacients NR-NR. Sorprenentment, el patró de resposta es va modificar en cinc pacients (Grup B: 33%), amb dos pacients NR abans del TH que es van convertir en R i un pacient R que va passar a NR després del TH.

La fixació de mutacions en la regió NS5a es va produir preferentment en pacients del grup B (100%) enfront dels pacients del grup A (40%).

Després d'analitzar les regions ISDR, PKR-bd i V3 en els pacients del grup B, es va observar que l'aparició de mutacions en la regió ISDR es relacionava de manera significativa ( $p < 0,05$ ) amb un canvi en el patró de resposta al tractament antivíric després del TH.

## CONCLUSIONS

- En una tercera part dels pacients amb VHC que han realitzat tractament antivíric abans i després del TH, el patró de resposta al tractament pot canviar després del trasplantament.
- L'aparició de sensibilitat a interferó s'acompanya de fixació de mutacions en la regió NS5a (particularment en la regió ISDR).
- La possibilitat de canvi i aparició de sensibilitat al tractament antivíric després del TH ha de ser coneguda i incorporar-se als esquemes terapèutics habituals.

.....  
**José Antonio Carrión**

Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Barcelona



## 9è Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament



### Secretaria tècnica i científica:

AOPC  
9º Congreso de la SCT  
Av. Drassanes 6-8, 19º  
08001 Barcelona  
Tèl. 933 027 541  
Fax 933 011 255

### Web del Congrés:

Per disposar d'informació actualitzada sobre el 9è Congrés, visiti el web de la Fundació Catalana de Trasplantament: [www.fcctransplant.org](http://www.fcctransplant.org)

### Seu:

CCIB (Centre de Convencions Internacional de Barcelona)  
Rambla Prim 1-17 (Zona Fòrum ) 08019 Barcelona

## Programa científic

### SESIONS PLENÀRIES:

- Avaluació dels resultats en el trasplantament d'òrgans
- Realitat de la tolerància en el trasplantament d'òrgans
- Biomarcadors: genòmica, proteòmica i metabòlica
- Memorial Carles Margarit

### SESIONS DE ACTUALIZACIÓ:

- Superant la barrera humoral
- Efectes directes, indirectes i seqüeles de les infeccions víriques en el trasplantament d'òrgans
- Trasplantament cel·lular i de teixits
- Controvèrsies en hepatocarcinoma i trasplantament hepàtic
- Conseqüències a llarg termini de la immunosupressió crònica
- Immunosupressors biològics

- Trasplantament de cèl·lules cardíaques
- Immunosupressió i trasplantament hepàtic
- Aspectes crítics en el trasplantament de pàncrees
- Ponts al trasplantament d'òrgans
- Nous aspectes del monitoratge de la immunosupressió: paper de la farmacogenètica i de la farmacodinàmica
- Adaptació glomerular posttrasplantament renal
- Nous avenços en la tècnica quirúrgica del trasplantament hepàtic
- Trasplantament pediàtric: tan lluny o tan a prop de l'adult
- Novetats en la recidiva posttrasplantament hepàtic del VHC
- Bronquiolitis obliterant, l'assignatura pendent
- Donant en assistència
- Obtenció i preservació d'òrgans: com incrementar la seguretat i qualitat dels òrgans

## Jornada de biovigilància

L'OCATT organitza una jornada d'informació i debat per donar a conèixer la nova legislació sobre cèl·lules i teixits d'origen humà destinats a trasplantament i respecte de les obligacions que se'n deriven.

Un dels manaments de la nova legislació és la instauració d'un sistema de biovigilància, que haurà d'aplicar-se en

tots els processos i procediments necessaris per obtenir cèl·lules i teixits humans viables per al trasplantament.

La jornada es realitzarà el dia 28 de novembre en la sala d'actes del Departament de Salut i disposarà de la col·laboració de l'Organització Nacional de Trasplantes (ONT).

## 6a Jornada de coordinadors hospitalaris de trasplantaments

Des de fa sis anys, l'OCATT du a terme unes jornades dirigides als coordinadors de tots els hospitals generadors i/o trasplantadors d'òrgans i teixits de Catalunya. En aquestes jornades es posen al dia i són objecte de discussió temes d'interès per als coordinadors de trasplantament.

Aquest any, les jornades tenen lloc els dies 9 i 10 de novembre, a la ciutat de Tarragona i, a més de fer l'anàlisi de l'activitat de donació i trasplantament a Catalunya durant l'any 2006, s'abordanen temes que fan referència al model organitzatiu, com ara els projectes que l'OCATT ha posat en funcionament durant aquest any: el programa de donants a cor aturat de Catalunya i el model de la coordinació territorial a Tarragona; a més a més, s'organitzarà una taula rodona amb la finalitat de fer una revisió de les tas-

ques del coordinador hospitalari de trasplantaments, tant pel que fa als hospitals generadors i extractors d'òrgans i teixits com als que, a més, tenen programes de trasplantament.

D'altra banda, s'abordanen temes científics, com ara la transmissió d'infeccions en els donants, a partir del document de consens de l'Organització Nacional de Trasplantes (ONT).

Finalment, es parlarà de la biovigilància en la nova legislació de cèl·lules i teixits, així com del programa de garantia de qualitat de l'ONT en el procés de donació, concretament, de la situació actual pel que fa a la seva implantació als hospitals catalans i dels aspectes pràctics que aquest programa implica per als coordinadors hospitalaris.

### Comparació de l'activitat de donació i trasplantament 2004-2006 Dades acumulades interanualment fins a setembre

	Període 10/04-9/05 n %	Període 10/05-9/06 n %	Variació (%)
Negatives familiars <sup>(1)</sup>	77 19,6	56 17,7	-1,9
Negatives judicials <sup>(2)</sup>	5 11,4	2 5,7	-5,6
<b>Donants vàlids</b>	<b>267</b>	<b>233</b>	<b>-12,7</b>
<b>Trasplantaments</b>			
Trasplantaments renals	484	424	-12,4
Trasplantaments hepàtics	221	218	-1,4
Trasplantaments cardíacs	53	43	-18,9
Trasplantaments pulmonars	29	35	20,7
Trasplantaments pancreàtics	25	29	16,0

<sup>(1)</sup> El percentatge està calculat sobre el total d'entrevistes familiars realitzades en el període.

<sup>(2)</sup> El percentatge està calculat sobre el total de donants judicials del període.

Publicació periòdica de l'Organització Catalana de Trasplantaments i de la Societat Catalana de Trasplantament

**DIRECCIÓ:** Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

**COMITÈ DE REDACCIÓ:** Maria Jesús Félix, Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

**SECRETÀRIA DE REDACCIÓ:** Marga Sanromà

**CONSELL EDITORIAL:** Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicens Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Josep M. Grinyó, Maria Antonia Viedma i Jordi Vilardell

**EDITOR:** Adolfo Cassan

**COORDINACIÓ:** Pablo Stajnsznajder

**REVISIÓ LINGÜÍSTICA:** Àngels Gayetano

**DISSENY I MAQUETACIÓ:** Duodisseny

**PRODUCCIÓ:** Letramédica scp.

Correu.e: 19515psh@comb.es

**REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:**

Fundació Catalana de Trasplantament

Avda. Diagonal, 407, 2n, 2a

08008 Barcelona

Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45

web:www.fcstrasplant.org



Patrocinat per la **Fundació Catalana de Trasplantament** amb el suport econòmic d'**Astellas**. S'autoritza la reproducció citant la procedència. Butlletí de Trasplantament no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.