

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

IMPACTO DE LA TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN EN LAS POBLACIONES DE LINFOCITOS T REGULATORIOS EN TRASPLANTE INTESTINAL

Ivanoff Marinoff, Ivana

Rumbo, Martín (Dir.), Gondolesi, Gabriel (Codir.)

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP). Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

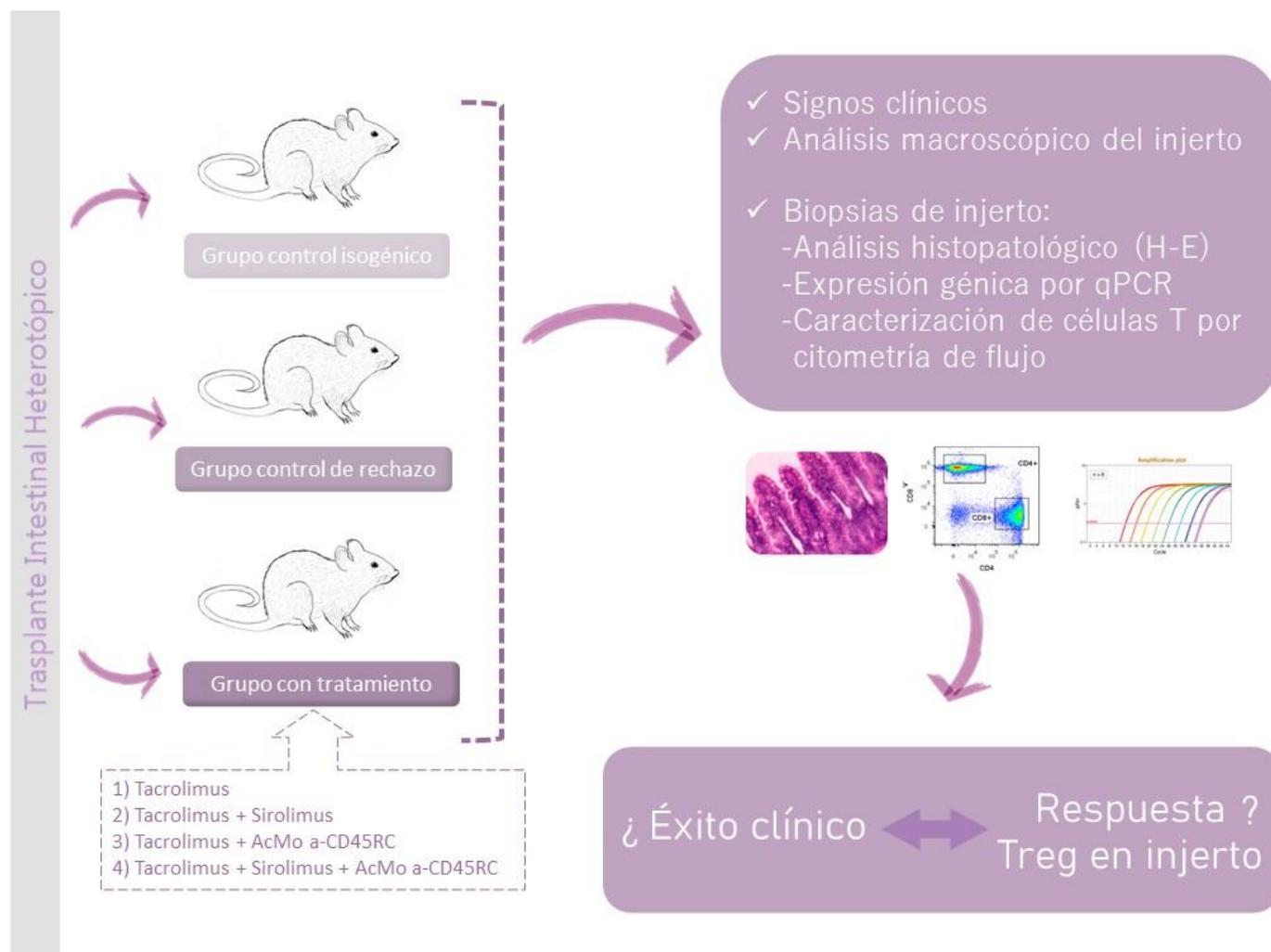
ivana.ivanoff@gmail.com

PALABRAS CLAVE: Trasplante, Rechazo, Inmunosupresión.

IMPACT OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY ON REGULATORY T LYMPHOCYTES IN INTESTINAL TRANSPLANTATION. STUDY ON EXPERIMENTAL MODELS AND THE CLINICS

KEYWORDS: Transplant, Rejection, Immunosuppression.

Resumen gráfico



Resumen

El trasplante intestinal (TI) se aplica en casos de insuficiencia intestinal y falla de nutrición parenteral total, siendo el rechazo del injerto la complicación más frecuente y con mayor morbimortalidad. Una mejor comprensión de los mecanismos efectores y moduladores es necesaria para desarrollar nuevas estrategias de control de alorreactividad con una mínima dosis de inmunosupresión (IS) como mantenimiento. Por razones de toxicidad renal asociadas a la terapia inmunosupresora con tacrolimus, se evalúa la posibilidad de su reemplazo por sirolimus. Este último es capaz de bloquear la respuesta efectora sin afectar la generación de células T regulatorias (Tregs), pero aún no ha sido estudiado su impacto en la generación Tregs en el TI. Se ha reportado que la administración de un anticuerpo monoclonal aCD45RC induce tolerancia e inhibición de la respuesta humoral en un modelo de trasplante cardiaco, pero mantiene la respuesta primaria y de memoria. Si bien el TI posee una complejidad mayor, hipotetizamos que la administración de aCD45RC podría inducir tolerancia, controlando el proceso de rechazo.

En el presente trabajo nuestro objetivo es analizar la dinámica de las Tregs del injerto en modelos experimentales a fin de determinar su capacidad de controlar el rechazo y definir estrategias inmunosupresoras que maximicen la respuesta regulatoria con una mínima dosis de IS de mantenimiento.

En nuestro grupo contamos con un modelo murino de TI alogénico que, por su carácter heterotópico, permite caracterizar en detalle la cinética

del rechazo de injerto. Para cumplir el objetivo, contamos con tres grandes grupos de animales: grupo control isogénico, se realiza el TI empleando ratas Wistar como donante y receptor; grupo control de rechazo, se realiza el TI entre ratas Sprague como donantes y Wistar como receptoras sin administración de IS; y el grupo con tratamiento, en el cual se realiza el TI alogénico con distintas terapias inmunosupresoras (monoterapia con tacrolimus, terapia combinada tacrolimus + sirolimus, tacrolimus + aCD45RC y tacrolimus + sirolimus + aCD45RC). Se llevarán a cabo scores clínicos, estudios histopatológicos por tinción con hematoxilina-eosina, cuantificación de células apoptóticas por técnica de TUNEL y expresión de genes por qPCR (IL6, CXCL1, IL22, IL-17, IFN, IL13, IDO, entre otros). Asimismo, con el objetivo de estudiar la funcionalidad del injerto se realizarán pruebas de absorción y permeabilidad para glucosa. También se aislará y caracterizará poblaciones de células T intestinales por citometría de flujo, evaluando activación (CD25+) y fenotipo (expresión de CD45RC, CD4, CD8, FOXP3, PD1, PDL1 y CD45RA). Esperamos correlacionar el éxito clínico de las distintas estrategias analizadas comparativamente con la generación de respuesta T regulatoria en el injerto, lo cual permitirá mejorar la comprensión de la relación entre los distintos tipos de inmunosupresión y la generación de respuesta regulatoria.

Multimedia

<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/114222>