



## B cells mediate chronic allograft rejection independently of antibody production

**Qiang Zeng, Yue-Harn Ng, Tripti Singh, Ke Jiang, Khaleefathullah A. Sheriff, Renee Ippolito, SalwaZahalka, Qi Li, Parmjeet Randhawa, Rosemary A. Hoffman, BalathiripurasundariRamaswami, Frances E. Lund and GeethaChalasanani**

Chronic rejection is the primary cause of long-term failure of transplanted organs and is often viewed as an antibody-dependent process. Chronic rejection, however, is also observed in mice and humans with no detectable circulating alloantibodies, suggesting that antibody-independent pathways may also contribute to pathogenesis of transplant rejection. Here, we have provided direct evidence that chronic rejection of vascularized heart allografts occurs in the complete absence of antibodies, but requires the presence of B cells. Mice that were deficient for antibodies but not B cells experienced the same chronic allograft vasculopathy (CAV), which is a pathognomonic

feature of chronic rejection, as WT mice; however, mice that were deficient for both B cells and antibodies were protected from CAV. B cells contributed to CAV by supporting splenic lymphoid architecture, T cell cytokine production, and infiltration of T cells into graft vessels. In chimeric mice, in which B cells were present but could not present antigen, both T cell responses and CAV were markedly reduced. These findings establish that chronic rejection can occur in the complete absence of antibodies and that B cells contribute to this process by supporting T cell responses through antigen presentation and maintenance of lymphoid architecture.

## Las células B intervienen en los mecanismos crónicos de rechazo, independientemente de la producción de anticuerpos

**Editor: Hernán Trimarchi**

Servicio de Nefrología del Hospital Británico de Buenos Aires; Equipo de Trasplante Renal del Hospital Británico de Buenos Aires

En el reciente trabajo de Qiang Zeng et al denominado "Las células B median el rechazo crónico del injerto independientemente de la producción de anticuerpos" (1), se confirman mecanismos inmunológicos de daño crónico en los trasplantes de órganos sólidos que rompen con los ahora efímeros paradigmas de la inmunología. Si bien el protagonismo que los aloanticuerpos (principalmente los antiHLA donante específicos) ejercen en el rechazo crónico es

relativamente reciente en el campo de la trasplantología, se ponen a luz otros mecanismos fisiopatológicos que no los involucran.

El rechazo crónico es la causa primaria de pérdida de los injertos a largo plazo, siendo a la fecha un verdadero desafío clínico a pesar de grandes avances e innovaciones en los esquemas de inmunosupresión. La vasculopatía inherente a esta entidad se caracteriza por una hiperplasia concéntrica de la capa íntima del árbol arterial y es observada en los injertos de riñón, hígado, corazón y páncreas. Esta vasculopatía se traduce a nivel local con fenómenos obstructivos y vasculoplejía funcional. Los fenómenos obstructivos se originan por procesos inflamatorios de fibroblastos, macrófagos y linfocitos, y el depósito de material hialino, colágeno, calcio, inmunocomplejos y moléculas oxidadas, que

### Correspondencia

Hernán Trimarchi  
Hospital Británico de Buenos Aires  
Perdriel 74 (1280) Buenos Aires  
Tel: (011) 43096400 (int. 2551)  
Fax: (011) 43096400 (int. 2551)  
E-mail: htrimarchi@hotmail.com

estimulan la mitosis de las células musculares lisas y la apoptosis. Los eventos vasculopléjicos se originan como resultado de la disminución de la síntesis de óxido nítrico por el daño endotelial subyacente. El producto final es la hipoxia y la fibrosis secundaria con insuficiencia del órgano involucrado.

Es en este sentido que se considera e principio al rechazo crónico del injerto como un proceso dependiente de la generación de anticuerpos. De hecho, los anticuerpos donante-específicos anteceden a la aparición del rechazo crónico en los trasplantes de órgano sólido. Asimismo, la transferencia de anticuerpos reactivos al donante a ratones deficientes en ambas poblaciones B y T, resultan en la vasculopatía antes descrita. Sin embargo, tanto en ratones como en humanos, el rechazo crónico también se evidencia en ausencia de aloanticuerpos circulantes, sugiriendo que existen vías independientes de las inmunoglobulinas que participan en el rechazo crónico del trasplante. Es por ello que entre un 30% y un 50% de los receptores de trasplante renal o cardíaco experimentan rechazo crónico sin presentar niveles circulantes detectables de aloanticuerpos donante específicos ni depósitos de complemento en los injertos. Aunque algunos trabajos han demostrado que las células NK, los linfocitos T, los macrófagos, el interferón  $\gamma$  el TNF contribuyen a la vasculopatía, el potencial efecto de los anticuerpos y/o de las células B en el rechazo crónico no fueron desestimados en estos estudios. Las células B, además de producir anticuerpos, influyen en las respuestas de las células T por diversos mecanismos, como la presentación de antígenos, la producción de citoquinas, la coestimulación, y en la organización de la histología normal del tejido linfoide necesaria para la generación de un sistema inmune activo y competente. Zeng et al. han demostrado que el rechazo crónico de corazones injertados de ratones y la vasculopatía característica de esta entidad acontecen en ausencia de aloanticuerpos, pero se requiere de la presencia de células B. Asimismo, los ratones carentes de linfocitos B y de anticuerpos estaban protegidos contra la vasculopatía crónica del injerto. Es interesante destacar que las células B participaron en la vasculopatía del rechazo crónico al mantener la

histoarquitectura linfoidea esplénica, la producción de citoquinas por las células T, y al estimular la infiltración de los vasos del injerto por parte de los linfocitos T. Finalmente, en ratones quiméricos, en los cuales las células B estaban presentes pero no podían presentar antígenos, tanto las respuestas T como la vasculopatía estaban significativamente disminuidas. De esta manera, se podría especular en que el rechazo crónico puede ocurrir en la completa ausencia de anticuerpos pero no de las células B, y que las células B contribuyen en este proceso respaldando la actividad y las respuestas de la población T por medio de la presentación de antígenos y el mantenimiento homeostático de la histoarquitectura linfoidea. Más aún, con la depleción de células B se interrumpen los procesos vasculopáticos del rechazo crónico, a pesar de la persistencia de anticuerpos donante específicos. Este trabajo pone de relieve que si bien la célula B es fundamental para la génesis del rechazo crónico, no lo es la producción de aloanticuerpos, y que la célula T es crítica para que se desarrolle la vasculopatía. No todas las poblaciones de células son homogéneas, y así como hay linfocitos T CD4 Th1, Th2, Th17, T reguladores (entre otros), macrófagos tipo 1 y tipo 2, hay también linfocitos B reguladores que inhiben a las poblaciones T y prolongan la sobrevida de los injertos. Por último, los antígenos que evocan esta variada respuesta inmune son de muy diversa etiología. Así, no todas las moléculas HLA tienen la misma antigenicidad, y dependen a su vez de la biología del receptor y del esquema inmunosupresor empleado para evocar vías inflamatorias subclínicas y de impacto retardado. Evidentemente el rechazo crónico es una entidad inespecífica y que irá siendo disecada en el futuro y redefinida, ya que hoy engloba patrones morfológicos que son compartidos por variados cuadros nosológicos, algunos de los cuales existen más allá del trasplante en sí mismo. Es también en el rechazo crónico donde se ubican aquellos cuadros de la transplantología con ciertos rasgos clínicos e histológicos, pero en la cual convergen mecanismos fisiopatológicos de muy variada etiología. Esto demuestra los fracasos terapéuticos disponibles a la fecha, ya que se requerirá de tratamientos absolutamente disímiles, de acuerdo a las vías moleculares involucradas. Estos desafíos están aún por develarse.

## Bibliografía

1. Zeng Q, Ng YH, Singh T, Jiang K, Sheriff KA, Ippolito R, et al. B cells mediate chronic allograft rejection independently of antibody production. *The Journal of Clinical Investigation* 2014; 214: 1052-1056.