



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Análisis de biomarcadores genómicos, celulares y serológicos como predictores de rechazo o tolerancia en el trasplante renal

D. Víctor Jiménez Coll
2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Análisis de biomarcadores genómicos, celulares y serológicos como predictores de rechazo o tolerancia en el trasplante renal

Autor: D. Víctor Jiménez Coll

Directores: D. Manuel Muro Amador y D.^a Carmen Botella Martínez



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D. Víctor Jiménez Coll

doctorando del Programa de Doctorado en

Integración y Modulación de Señales en Biomedicina

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Análisis de biomarcadores genómicos, celulares y serológicos como predictores de rechazo o tolerancia en el trasplante renal

y dirigida por,

D. Manuel Muro Amador

Dña. Carmen Botella Martínez

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 25 de septiembre de 2024

Fdo.: Víctor Jiménez Coll

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis directores de tesis, Manolo y Carmen. Esto no hubiese sido posible sin vosotros, los tres lo sabemos. Gracias por todo lo que habéis hecho por mí, durante y después de mi residencia, siempre seréis un ejemplo a seguir. Y gracias también de corazón a mi tutor, Gonzalo, por su paciencia, y a la Dra. Vanessa Roldán Schilling, presidenta de la Comisión Académica del programa del doctorado, sin cuya ayuda me habría sido imposible salir del laberinto burocrático que había que cruzar para que la tesis pudiera presentarse a tiempo.

A Santiago, Paco, Josica y todo el equipo de enfermería de Nefrología. Sois un ejemplo de profesionalidad y ha sido un verdadero placer trabajar con vosotros.

A Juane, por todas esas tardes de experimentos y por ser una de las personas más encantadoras que este proyecto me ha permitido conocer.

A los facultativos del Servicio de Inmunología: Alfredo, Campillo, Pedro, Galián, Erika, Rosa, Gema, Helios, Olga, Marcos y Ruth. Desde el primer día me habéis hecho sentir como en casa y he aprendido mucho de todos vosotros. Ojalá pueda ser para mis futuros residentes lo que vosotros habéis sido para mí.

A Conce, Bea, Toñi, Manuela, Encarna, Gesi, Charo, Víctor, Carmen, Iván, Pastora, Lidia, Loles, Elena y todo el personal técnico del Servicio de Inmunología, además de a Don José, el mejor secretario. Gracias por tantos buenos momentos, lo mismo dentro que fuera de la Arrixaca. Nunca os olvidaré.

Al equipo de investigación: Vicky, Pablo y Almudena. A lo largo de este proyecto he podido apreciar de primera mano el increíble trabajo que hacéis. Os deseo lo mejor, sois ejemplo de constancia, esfuerzo y talento.

A mis residentes mayores: Rafa, Lola y Mafe. Gracias por enseñarme, aconsejarme, defenderme y protegerme siempre. Aunque los años hayan separado nuestros caminos profesionales, espero de verdad que la vida os trate tan bien como vosotros os habéis portado conmigo.

A mis residentes pequeños e investigadoras favoritas: Carlos, Rosana, Marina, María José, Alicia, Inma y Diana. Un simple párrafo no puede describir lo importantes que habéis sido, sois y seréis para mí, ni describir todo lo que hemos pasado juntos. Sois la familia que me llevo del hospital y, sinceramente, no podría concebir la residencia sin vosotros.

A mis abuelos, primos, tíos y, sobre todo, a mis padres. Vuestro incansable esfuerzo y total dedicación están detrás de todas las pequeñas victorias que he conseguido en mi vida.

Por último, gracias a ti, Andrea, por sacrificar tu mes entero de vacaciones y encerrarte conmigo en Tiana para acabar de redactar la tesis. Sin tu apoyo, esta aventura jamás habría llegado a buen puerto. Otra que añadir a la larga lista de experiencias que hemos vivido juntos, que sin embargo es cortísima en comparación con la de todo lo que nos queda por compartir.

*Las circunstancias en las que uno nace son irrelevantes,
es lo que haces con el don de la vida lo que determina quién eres.*

Takhesi Shudo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 Respuesta inmune.....	17
1.1.1 Respuesta inmunitaria innata.....	18
1.1.1.1 Reconocimiento de moléculas extrañas y células dañadas.....	18
1.1.1.1.1 Receptores de reconocimiento de patrones.....	19
1.1.1.1.1.1 Receptores tipo TOLL.....	19
1.1.1.1.1.2 Receptores tipo RIG-I.....	21
1.1.1.1.1.3 Receptores tipo NOD.....	21
1.1.1.1.1.4 Receptores de lectina tipo C.....	22
1.1.1.1.1.5 Receptores tipo AIM2.....	23
1.1.1.1.2 Patrones moleculares asociados a daños.....	23
1.1.1.1.2.1 HMGB1.....	23
1.1.1.1.2.2 Alarminas.....	24
1.1.1.1.2.3 Proteínas de choque térmico.....	25
1.1.1.1.2.4 Ácido úrico.....	25
1.1.1.1.3 Células NK: <i>missing-self</i>	26
1.1.1.1.3.1 Desarrollo y maduración.....	26
1.1.1.1.3.2 Receptores de las células NK.....	27
1.1.1.1.3.2.1 Receptores HLA-específicos.....	27
1.1.1.1.3.2.2 Receptores no-HLA.....	28
1.1.1.1.3.3 Mecanismo de acción de las células NK.....	29
1.1.1.1.4 Células NKT.....	29
1.1.2 Respuesta inmunitaria adaptativa.....	30
1.1.2.1 Linfocitos T.....	30
1.1.2.1.1 Desarrollo y maduración.....	30
1.1.2.1.2 El complejo receptor de células T.....	31
1.1.2.1.3 Activación de los linfocitos T.....	32
1.1.2.1.4 Linfocitos T colaboradores.....	32
1.1.2.1.4.1 Linfocitos Th1.....	33
1.1.2.1.4.2 Linfocitos Th2.....	33
1.1.2.1.4.3 Linfocitos Th17.....	34
1.1.2.1.4.4 Linfocitos T reguladores.....	35
1.1.2.1.4.5 Linfocitos T foliculares.....	35
1.1.2.1.5 Linfocitos T citotóxicos.....	36

1.1.2.2	Linfocitos B.....	37
1.1.2.2.1	Desarrollo y maduración.....	37
1.1.2.2.2	El complejo receptor de células B.....	38
1.1.2.2.3	Activación y diferenciación de los linfocitos B.....	39
1.1.2.2.3.1	Linfocitos B de memoria.....	39
1.1.2.2.3.2	Células plasmáticas.....	40
1.1.2.2.3.3	Linfocitos B reguladores.....	41
1.2	Inmunología del trasplante.....	42
1.2.1	El complejo mayor de histocompatibilidad.....	42
1.2.1.1	Genes y moléculas HLA de clase I.....	43
1.2.1.2	Genes y moléculas HLA de clase II.....	43
1.2.2	Anticuerpos anti-HLA.....	44
1.2.3	Reconocimiento del aloantígeno.....	47
1.2.3.1	Vías de reconocimiento del aloantígeno.....	47
1.2.3.2	Importancia de la coestimulación en la respuesta a aloantígenos.....	48
1.2.3.2.1	Superfamilia CD28:B7.....	48
1.2.3.2.2	Superfamilias TNF-TNFR.....	49
1.2.3.2.2.1	Ligandos y receptores de la superfamilia del TNF.....	50
1.2.4	Mecanismo y tipos de rechazo.....	51
1.2.4.1	Rechazo hiperagudo, agudo y crónico.....	52
1.2.4.2	Rechazo mediado por anticuerpos.....	53
1.2.4.3	Rechazo celular.....	53
1.2.4.4	Enfermedad injerto contra huésped.....	53
1.3	Generalidades del trasplante renal.....	54
1.3.1	Características histológicas y funcionales del riñón.....	54
1.3.2	Enfermedad renal crónica e indicaciones para el trasplante.....	55
1.3.3	Paciente en lista de espera.....	56
1.3.4	Guardia de trasplante renal. Perspectiva inmunológica.....	58
1.3.4.1	Características del donante cadáver.....	59
1.3.4.1.1	Donante de riesgo estándar.....	59
1.3.4.1.2	Donante de riesgo no estándar.....	60
1.3.4.1.2.1	Donaciones en pacientes oncológicos.....	60
1.3.4.2	Prueba cruzada virtual.....	61
1.3.4.2.1	El programa PATHI.....	62
1.3.4.3	Prueba cruzada.....	63
1.3.4.3.1	Prueba cruzada por citotoxicidad.....	63

1.3.4.3.2	Prueba cruzada por citometría de flujo	64
1.3.5	Trasplante renal de donante vivo	65
1.3.6	Infecciones postrasplante renal.....	65
1.3.6.1	Infecciones por virus	66
1.3.6.1.1	Citomegalovirus	66
1.3.6.1.1.1	Patogénesis y factores de riesgo.....	66
1.3.6.1.1.2	Diagnóstico y monitorización	67
1.3.6.1.1.3	Estrategias de prevención y tratamiento.....	67
1.3.6.1.2	Virus BK.....	68
1.3.6.1.3	Virus de Epstein-Barr	69
1.3.6.1.4	COVID-19	69
1.3.6.2	Infecciones por bacterias	70
1.3.6.2.1	Infecciones del tracto urinario	70
1.3.6.2.2	<i>Clostridium difficile</i>	71
1.3.6.3	Infecciones por hongos	71
1.3.7	Seguimiento postrasplante renal.....	72
1.3.7.1	Técnicas invasivas para la monitorización del órgano trasplantado.....	72
1.3.7.2	Técnicas no invasivas para la monitorización del órgano trasplantado.....	73
1.3.7.2.1	Monitorización inmunológica	73
1.3.7.2.2	Monitorización de aloanticuerpos	74
1.3.7.2.3	Virus Torque teno como marcador inmunológico	74
1.3.8	Tratamiento inmunosupresor.....	75
1.3.8.1	Terapia de inducción	75
1.3.8.1.1	Anticuerpos policlonales.....	76
1.3.8.1.2	Receptores de la IL-2.....	77
1.3.8.1.3	Anti-CD52: alentuzumab.....	77
1.3.8.2	Terapia de mantenimiento.....	78
1.3.8.2.1	Inhibidores de la calcineurina	78
1.3.8.2.1.1	Ciclosporina	78
1.3.8.2.1.2	Tacrolimus	80
1.3.8.2.2	Inhibidores de la diana de rapamicina	80
1.3.8.2.3	Micofenolato mofetilo	81
1.3.8.2.4	Azatioprina.....	82
1.3.8.2.5	Corticosteroides.....	82
1.3.8.2.6	Betalecept.....	82
1.4	Biomarcadores serológicos, celulares y genómicos en el trasplante	83

1.4.1	Biomarcadores serológicos.....	83
1.4.2	Biomarcadores urinarios.....	84
1.4.3	Biomarcadores celulares	85
1.4.4	Biomarcadores genómicos y transcryptómicos	85
1.4.4.1	ADN libre circulante	86
1.4.4.1.1	El cfDNA en el cuerpo humano	87
1.4.4.1.2	Tipos de cfDNA.....	87
1.4.4.1.2.1	ADN mitocondrial libre circulante	88
1.4.4.1.2.2	ADN tumoral libre circulante	89
1.4.4.1.2.3	ADN fetal libre circulante.....	89
1.4.4.1.2.4	ADN libre circulante derivado del donante.....	90
1.4.4.1.2.4.1	Descubrimiento y desarrollo del dd-cfDNA.....	90
1.4.4.1.2.4.2	Mecanismos de liberación y dinámica del dd-cfDNA.....	91
1.4.4.1.2.4.3	Aplicaciones clínicas del dd-cfDNA	91
1.4.4.1.2.4.4	Limitaciones y desafíos del dd-cfDNA.....	92
1.4.5	Modelos de predicción computacionales y basados en inteligencia artificial.....	93
2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	95
2.1	Justificación	95
2.2	Hipótesis.....	96
2.3	Objetivos	96
3.	METODOLOGÍA	99
3.1	Artículo A1.....	99
3.2	Artículo A2.....	99
3.2.1	Diseño del estudio	99
3.2.2	Metodología aplicada	100
3.2.3	Análisis estadístico.....	100
3.3	Artículo A3.....	101
3.3.1	Diseño del estudio	102
3.3.2	Metodología aplicada	102
3.3.3	Análisis estadístico.....	102
4.	CONCLUSIONES	105
5.	REFLEXIÓN UNIFICADA SOBRE LOS TRABAJOS PRESENTADOS	107
6.	ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS	111
6.1	Producción científica e indicadores de calidad	111
6.2	Financiación.....	113
7.	ABREVIATURAS	115

8. BIBLIOGRAFÍA	119
9. TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES: ABSTRACTS Y RESÚMENES	137
9.1 Abstracts de los artículos.....	137
9.1.1 Abstract del artículo A1	137
9.1.2 Abstract del artículo A2	138
9.1.3 Abstract del artículo A3	139
9.2 Resumen de la tesis	139
9.2.1 Resumen en español	139
9.2.2 Resumen en inglés.....	140

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diferentes tipos de TLR y sus dianas específicas. Extraída y modificada de (8).	20
Figura 2. Representación esquemática de los distintos receptores tanto no-HLA (A) como HLA (B) y sus principales ligandos. Extraída y modificada de (26).	27
Figura 3. Representación esquemática de las moléculas HLA-I y HLA-II. Extraída de (79).....	44
Figura 4. Cinética de producción de anticuerpos anti-HLA en función del evento sensibilizante. Extraída y modificada de (79).....	45
Figura 5. Mecanismo de actuación de los DSA en función de presentar o no capacidad fijadora de complemento. Extraída de (85).	46
Figura 6. Representación gráfica de las diferentes interacciones coestimuladoras e inhibitoras en la familia CD28:B7. Extraída de (96).	49
Figura 7. Representación gráfica de las moléculas coestimuladoras pertenecientes a las superfamilias TNF-TNFR. Extraída de (96).	50
Figura 8. Representación esquemática de los ligandos y receptores de TNFSF. Extraída de (96).	51
Figura 9. Esquema de tratamiento sustitutivo de la ESRD. Extraída y modificada de (117).	56
Figura 10. Representación gráfica del diseño del estudio. Extraída del artículo A2	101
Figura 11. Representación gráfica del diseño del estudio. Extraída del artículo A3	103

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distintos estadios de progresión de la ERC. Extraída y modificada de (115).....	56
Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas para un trasplante renal. Extraída y modificada de (118).....	57
Tabla 3. Principales fármacos utilizados en la terapia de inducción. Extraída y modificada de (174).....	76

Tabla 4. Principales fármacos utilizados en la terapia de mantenimiento. Extraída y modificada de (174).....	79
Tabla 5. Distintos tipos de cfDNA. Extraída y modificada de (228).....	88

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Respuesta inmune

En el ámbito biológico, el concepto de inmunidad se ha vinculado tradicionalmente a la capacidad del organismo para resistir microorganismos patógenos. No obstante, este término abarca igualmente respuestas a sustancias no infecciosas, como moléculas ambientales, tumores y componentes propios del cuerpo, dando lugar a formas específicas de inmunidad, como alergias, inmunidad tumoral y autoinmunidad, respectivamente (1).

El sistema inmunitario, integrado por células, tejidos y moléculas, orquesta respuestas frente a microorganismos patógenos y otras sustancias, siendo fundamental para prevenir infecciones, combatirlas y participar en la reparación de tejidos dañados. Aunque su función principal es la defensa contra infecciones, la inmunidad no se limita únicamente a la resistencia a patógenos, sino que ofrece respuestas frente a diferentes situaciones fisiológicas, como evidencia su rol a la hora de inhibir el crecimiento tumoral (1).

Este sistema de defensa se divide en dos componentes esenciales: la respuesta inmunitaria innata y la respuesta inmunitaria adaptativa. La coordinación efectiva entre ambas es crucial para garantizar una protección eficaz y preservar la integridad del organismo frente a diversas amenazas.

La inmunidad innata, presente desde el nacimiento, constituye la primera línea de defensa contra invasiones microbianas. Se caracteriza por estar presente de por vida, no ser específica y carecer de memoria inmunológica, a excepción de los anticuerpos maternos transmitidos al recién nacido. Los mecanismos físicos, como la piel y las mucosas, funcionan como barreras primarias que obstaculizan la entrada de patógenos al organismo. A su vez, células especializadas, entre ellas los macrófagos y neutrófilos, contribuyen activamente a esta respuesta innata al fagocitar y destruir los invasores de manera inmediata. La importancia de la respuesta inmunitaria innata radica en su capacidad para brindar una defensa rápida y eficaz en las etapas iniciales de una infección, desempeñando un papel crucial en la contención de la propagación de patógenos antes de que se inicie una respuesta inmunitaria más especializada (2).

Por su parte, la respuesta inmunitaria adaptativa, también denominada inmunidad adquirida, se caracteriza por su especificidad y el tiempo necesario para su desarrollo. Esta respuesta implica la participación activa de células T y B, linfocitos especializados que desempeñan roles centrales en este proceso. Mientras las células T reconocen antígenos específicos y coordinan la respuesta inmunitaria (respuesta celular), las células B generan anticuerpos capaces de identificar y neutralizar a los patógenos (respuesta humoral) (1). La característica distintiva de la respuesta inmunitaria adaptativa reside en su capacidad para formar memoria inmunológica, lo que significa que el sistema recuerda encuentros previos con patógenos y responde de manera más eficiente y rápida en exposiciones futuras. Este fenómeno fortalece significativamente la capacidad del organismo para enfrentar amenazas recurrentes, proporcionando una defensa más concreta y efectiva frente a patógenos conocidos.

En conjunto, la respuesta inmunitaria innata y adaptativa colaboran para proporcionar una defensa integral contra las infecciones, contribuyendo así a la salud y supervivencia del organismo.

1.1.1 Respuesta inmunitaria innata

La mayoría de los invasores microbianos pueden ser identificados y neutralizados en cuestión de minutos u horas gracias a los mecanismos de defensa del sistema inmunitario innato, prescindiendo de la necesidad de expansión de linfocitos específicos del antígeno. Este sistema emplea un repertorio limitado de proteínas y receptores celulares, capaces de discriminar entre patógenos y tejidos del huésped (1).

El sistema inmunitario innato, a diferencia del adaptativo, carece de una memoria inmunológica significativa y responde de manera uniforme ante encuentros repetidos con un microorganismo. Sus principales respuestas incluyen la inflamación y la defensa antivírica. La inflamación implica la acumulación y activación de leucocitos y proteínas plasmáticas en sitios de infección o lesión, colaborando en la eliminación de microorganismos extracelulares y tejidos dañados. Por otro lado, la defensa antivírica implica la participación de linfocitos *natural killer* (NK) e interferones, los cuales tienen la función de eliminar células infectadas por virus y bloquear la replicación viral, respectivamente (1).

La inmunidad innata basa su acción en el reconocimiento de patrones moleculares compartidos por diversos microbios, llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). Estos son reconocidos por receptores de reconocimiento del patrón (PRR), cuya especificidad está dirigida a estructuras microbianas esenciales para su supervivencia. Este sistema no reacciona contra células sanas debido a la especificidad de sus receptores y a la presencia de moléculas reguladoras en células normales (1).

La respuesta inicial a una infección consta, por lo tanto, de dos etapas: la fase innata y la respuesta innata temprana inducida. En una infección, que comienza cuando un patógeno atraviesa las barreras anatómicas del huésped, se activan mecanismos inmediatos de defensa. Estos incluyen moléculas solubles preformadas en fluidos extracelulares, sangre y secreciones epiteliales, como enzimas antimicrobianas, péptidos antimicrobianos y el sistema del complemento. Si estos mecanismos fallan, las células del sistema inmunitario innato se activan al reconocer los diferentes PAMP por medio de sus PRR. Por el contrario, la inmunidad adaptativa se manifiesta más tarde, ya que los linfocitos T y B específicos para el patógeno invasor deben experimentar un proceso de expansión clonal antes de diferenciarse en células efectoras que migren al sitio de infección y eliminen la infección (3).

La relevancia de la inmunidad innata se acrecienta bajo la presencia de diversas inmunodeficiencias que aumentan la susceptibilidad a infecciones, incluso cuando el sistema inmunitario adaptativo no resulta afectado (3).

1.1.1.1 Reconocimiento de moléculas extrañas y células dañadas

La respuesta inmune innata se fundamenta en tres vías principales de reconocimiento. La primera vía involucra PRR codificados en la línea germinal, entre los cuales se incluyen los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo NOD (NLR), los receptores tipo lectina C (CLR), los receptores tipo RIG-I (RLR) y los receptores tipo AIM2 (ALR). Como se ha dicho, a los PRR les corresponde reconocer PAMP, moléculas altamente conservadas exclusivas de los microbios, permitiendo al sistema inmunitario distinguir entre tejidos propios y microorganismos (4).

La segunda estrategia implica el reconocimiento de patrones moleculares asociados al daño (DAMP), que son productos metabólicos generados durante la inflamación e infección. Estas

moléculas se sobreexpresan y liberan en respuesta al daño tisular y la lisis celular que ocurren en situaciones de estrés. Ejemplos de DAMP incluyen las proteínas HMGB1, las alarminas, las proteínas de estrés térmico y el ácido úrico (5).

La tercera aproximación consiste en detectar lo que se conoce como *missing-self*, es decir, moléculas expresadas por células sanas pero no infectadas, indicando un estado normal de salud e inhibiendo la activación del sistema inmunitario innato contra el tejido normal del huésped. Las células NK constituyen el mejor ejemplo de esta vía, al atacar selectivamente solo a las células infectadas que han reducido la expresión de sus proteínas MHC-I (4).

1.1.1.1.1 Receptores de reconocimiento de patrones

Los cinco tipos de PRR antes descritos se ubican en distintos lugares: mientras que los TLR y los CLR se encuentran en la superficie celular o en compartimentos endocíticos, los RLR, los NLR y los ALR están en el citoplasma, vigilando la presencia de patógenos intracelulares (6). Su eficacia como detectores de PAMP se potencia por su expresión constante en el huésped. Localizados en diversas células, como macrófagos, células dendríticas (DC) y células NK, estos receptores son capaces de identificar los constituyentes esenciales de los microorganismos, aquellos difíciles de alterar para evadir la respuesta inmunológica del huésped. Además, los PRR reconocen también DAMP, liberados por células dañadas, como ácido hialurónico e histonas (7).

Estimulados, dichos receptores desencadenan vías de señalización que aumentan la producción de interferón de tipo I (IFN-I), citocinas proinflamatorias (interleucina-1—IL-1; interleucina-6—IL-6; factor de necrosis tumoral—TNF) y otras sustancias proinflamatorias. La liberación de estas sustancias provoca un aumento en el flujo de células inmunológicas y la activación del sistema de respuesta no específica. En resumen, estos PRR juegan un papel clave en la detección temprana de amenazas microbianas, activando respuestas inmunitarias que promueven la defensa del organismo (7).

1.1.1.1.1.1 Receptores tipo TOLL

El nombre que reciben los TLR se explica por su homología con una proteína de *Drosophila* denominada Toll, descubierta en la mosca y esencial para proteger a dicho insecto de las infecciones mitóticas. En los vertebrados se han descrito 13 TLR diferentes específicos frente a diferentes componentes microbianos, pero todos ellos comparten una organización de dominios similar. Esta consta de un ectodominio N-terminal que comprende repeticiones ricas en leucina, seguido por un solo dominio transmembrana y un dominio citosólico TIR. En mamíferos, la síntesis de los TLR tiene lugar en el retículo endoplásmico (ER) (1).

Tras su síntesis en el ER, los TLR son dirigidos hacia sus destinos concretos, ya sea las membranas plasmáticas o los endosomas. Este proceso implica la participación crucial de proteínas como Gp96, que asegura un correcto plegamiento de los TLR, PRAT4A, esencial para el TLR3, y Unc93B1, una chaperona que facilita el transporte de los TLR desde el ER hacia los endosomas. Posteriormente, luego de pasar por el complejo de Golgi, los TLR 7, 11, 12 y 13 son transportados directamente a la red endosómica, mientras que el TLR9 es entregado primero a la membrana plasmática antes de ser endocitado hacia la red endosómica (8).

En los endosomas los TLR 3, 7, 8, 9 y 13 son procesados por varias catepsinas y los fragmentos resultantes, cruciales para las actividades inflamatorias, permanecen asociados. En contraste, los TLR de membrana plasmática parecen no depender de factores de transporte específicos y alcanzan su destino a través de la vía secretora convencional. Este intrincado proceso garantiza la correcta ubicación de los TLR para su función inmunitaria (8).

La diversidad de los TLR permite al sistema inmunitario innato reconocer y detectar una amplia variedad de estructuras conservadas en bacterias, virus o parásitos. En la respuesta ante bacterias, los TLR 1, 2 y 6 desempeñan un papel crítico al reconocer lipoproteínas presentes en la pared bacteriana. El TLR4 se dirige al lipopolisacárido, mientras que el TLR5 se enfrenta a la flagelina y el TLR13 combate el ARN ribosomal.

En la respuesta antiviral destacan el TLR3, capaz de detectar el ARN de doble cadena (dsRNA), junto con los TLR 7 y 8, que actúan frente al ARN de cadena sencilla. Por último, la respuesta contra parásitos se guía principalmente por los TLR 1, 2, 6 y 7, siendo los TLR 11 y 12 específicos frente a la profilina. Merece una mención especial el TLR9, que detecta dinucleótidos CpG no metilados, una firma distintiva del ADN microbiano presente en bacterias, virus y parásitos (Figura 1) (8).

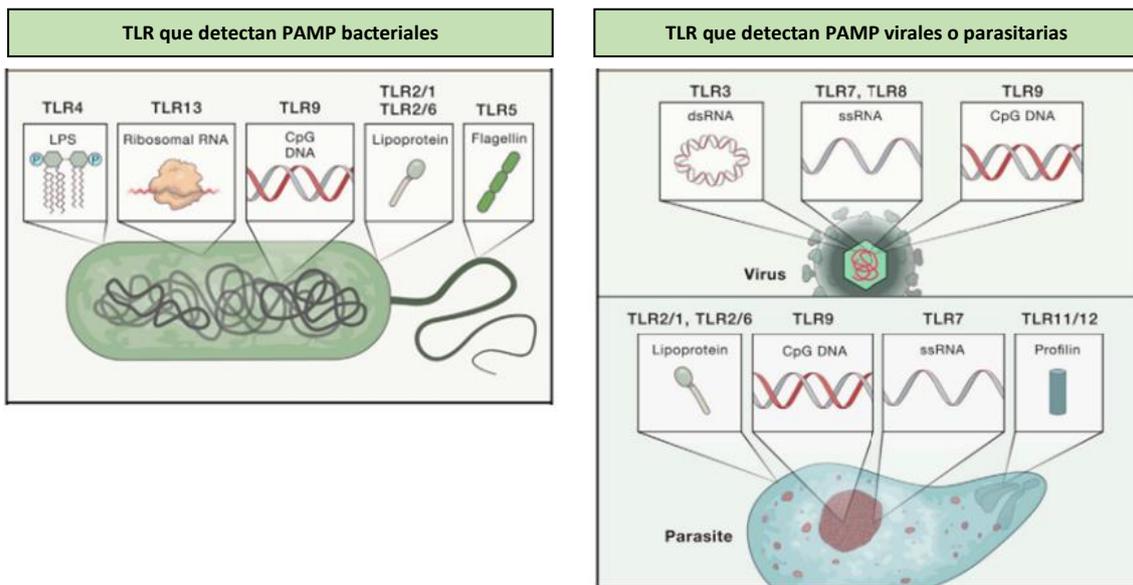


Figura 1. Diferentes tipos de TLR y sus dianas específicas. Extraída y modificada de (8).

La activación de los TLR comienza con la unión del receptor a alguno de los ligandos anteriormente mencionados, lo que desencadena una señal que induce la unión de la molécula adaptador MyD88 con la quinasa asociada al receptor de la IL-1. Esto activa el factor 6 asociado al receptor del TNF (TNFR), provocando la translocación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) al núcleo. NF- κ B resulta clave de cara a activar genes responsables de la producción de diversas citoquinas y productos proinflamatorios como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 (9).

Dicha producción de citoquinas supone un proceso esencial de cara a movilizar otros componentes de la respuesta inmunitaria innata frente a patógenos bacterianos. Sin embargo, una liberación excesiva de las mismas, como ocurre en los procesos de sepsis, puede tener un efecto perjudicial, habiéndose observado que variaciones genéticas en los TLR pueden influir en cómo ciertos individuos se enfrentan a infecciones sistémicas (10).

Los TLR pueden a su vez interactuar con otros componentes de la inmunidad innata y adaptativa. En el caso del TLR4, su función se ve inhibida cuando las células se activan a través del receptor de quimiocinas CXCR4. Además, la activación de algunos TLR puede inducir la expresión de la molécula coestimuladora B7 en las células presentadoras de antígenos (APC), necesaria para la activación de los linfocitos T que aún no han sido estimulados (11).

1.1.1.1.1.2 Receptores tipo RIG-I

Los receptores RLR, que incluyen RIG-I, MDA5 y LGP2, son sensores citosólicos de ARN clave en la defensa antiviral del cuerpo. Estos receptores detectan señales inmunoestimuladoras derivadas de ARN viral y activan respuestas inmunes con el fin de limitar la propagación del virus. Cada miembro de la familia RLR tiene funciones específicas, pero comparten una estructura central con un dominio helicasa y un dominio carboxiterminal, los cuales colaboran en la detección del ARN viral.

Tanto RIG-I como MDA5 poseen dominios de activación y reclutamiento de caspasa (CARD) que son esenciales para la señalización antiviral. Cuando RIG-I reconoce ARN con extremos 5'-trifosfato, y MDA5 detecta dsRNA largo, estos receptores sufren un cambio conformacional que les permite interactuar con la proteína adaptadora MAVS en las mitocondrias. Dicha interacción desencadena una cascada de señalización que activa las quinasas TBK1 e IKK ϵ , las cuales a su vez activan los factores de transcripción IRF3, IRF7 y NF- κ B. Estos factores son responsables de la inducción de IFN-I y otras citoquinas fundamentales en la respuesta inmune antiviral (12).

Aunque LGP2 no participa directamente en la señalización debido a la falta de dominios CARD, regula la actividad de RIG-I y MDA5, modulando la intensidad y la duración de la respuesta antiviral. La cooperación entre estos receptores asegura una detección eficiente de una amplia gama de virus y una respuesta inmune robusta y coordinada.

La biología estructural de los RLR ha revelado que RIG-I y MDA5 funcionan de manera complementaria en la vigilancia antiviral. Mientras que RIG-I se encuentra en una conformación cerrada hasta que detecta ARN viral, MDA5 parece estar en una conformación más abierta y se activa cuando encuentra dsRNA de longitud considerable. Este diseño estructural permite que cada receptor responda a distintos tipos de virus, optimizando así la capacidad del sistema inmune para reconocer y responder a una amplia variedad de patógenos (12).

Una vez activados, los RLR no solo promueven la producción de IFN-I, sino que también desencadenan la expresión de una serie de genes antivirales que potencian la respuesta inmunitaria. Estos genes codifican proteínas que inhiben la replicación viral, refuerzan la señalización inmune y establecen un estado antiviral en las células infectadas y circundantes, creando una barrera protectora que limita la diseminación del virus (12).

1.1.1.1.1.3 Receptores tipo NOD

Los NLR operan dentro del citosol y juegan un papel esencial en la inmunidad innata al detectar tanto PAMP como DAMP, desencadenando respuestas inflamatorias para combatir infecciones y reparar tejidos dañados. En humanos se han identificado 22 NLR, todos ellos vinculados a diversas enfermedades relacionadas con la infección y la inmunidad.

La estructura de las proteínas NLR es altamente conservada, compuesta por un dominio central NOD (también conocido como NACHT), un dominio efector N-terminal y repeticiones ricas en leucina (LRR) en el extremo C-terminal. El dominio NOD es responsable de la actividad dNTPasa y la oligomerización, lo que resulta fundamental para la activación de estos receptores. El dominio LRR se encarga de la detección de ligandos, ya sean de origen microbiano, como peptidoglicanos y ARN viral, o de origen endógeno, como cristales de urato y colesterol. El dominio N-terminal, por su parte, realiza funciones efectoras mediante la interacción con otras proteínas (13).

Los NLR se clasifican en cuatro subfamilias principales según su dominio N-terminal: NLRA, NLRB, NLRC y NLRP. Cada una de estas subfamilias tiene roles específicos en la regulación inmune. Por ejemplo, la subfamilia NLRA, que incluye solo a CIITA, es crucial para la transactivación de MHC-II, mientras que los miembros de la subfamilia NLRP, que incluye a 14 proteínas diferentes, son fundamentales en la formación del inflamasoma, una estructura multiproteica que activa caspasas inflamatorias como la caspasa-1, promoviendo la maduración y secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β .

Además de sus roles en la inflamación, los NLR están involucrados en la transducción de señales, la activación transcripcional y la autofagia, funciones que son esenciales para mantener la homeostasis celular y la respuesta inmune. Aunque la mayoría de los NLR actúan como PRR, detectando ligandos microbianos y ambientales, algunos también responden a citoquinas como los interferones, lo que subraya su versatilidad en la respuesta inmune (13).

1.1.1.1.4 Receptores de lectina tipo C

La relevancia de los receptores de lectina tipo C en la inmunidad innata es particularmente grande en las DC. Estos receptores se caracterizan por su capacidad para detectar estructuras glucídicas presentes en patógenos, como manosa, fucosa y glucanos, a través de un dominio de reconocimiento de carbohidratos. Aunque tradicionalmente se asocian con la unión a carbohidratos, no todos los CLR están involucrados en esta función.

Los CLR se dividen en dos grupos principales: aquellos pertenecientes a la familia del receptor de manosa (grupo I) y los que forman parte de la familia del receptor asialoglicoproteico (grupo II), que incluye subfamilias como dectina 1 y el receptor inmunitario de DC. Estas proteínas están expresadas en las DC y otros tipos celulares del sistema inmune, donde facilitan la interacción con patógenos a través del reconocimiento de estructuras glucídicas específicas. Este reconocimiento lleva a la internalización y degradación de los patógenos, lo que a su vez permite la presentación de antígenos y la activación de la respuesta inmune adaptativa (14).

La activación de los CLR no se limita a la fagocitosis, sino que también desencadena una serie de vías de señalización intracelular que influyen en la respuesta inmune. Dependiendo del CLR y del ligando específico, estas señales pueden activar directamente factores de transcripción como NF- κ B o interactuar con vías de señalización inducidas por TLR, modulando la expresión génica. Por ejemplo, dectina 1, dectina 2 y mincle pueden inducir la expresión génica de manera independiente de otros PRR, mientras que CLR como DC-SIGN y BDCA2 modulan la expresión génica inducida por TLR a niveles transcripcionales y postrcripcionales (14).

Un aspecto clave de los CLR es su capacidad para interactuar con moléculas adaptadoras que contienen motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosina (ITAM), como Fc γ R o DAP12. Estas interacciones son esenciales para la activación de respuestas inflamatorias a través de la activación de NF- κ B, un regulador crucial de la expresión génica en el sistema inmunitario. Además de NF- κ B, otros factores de transcripción, como la proteína activadora 1 y los miembros de la familia del factor regulador de interferones, también participan en la regulación de la respuesta inmune, proporcionando una mayor complejidad y especificidad en la respuesta a diferentes patógenos.

Los CLR no solo son fundamentales para la detección y eliminación de patógenos, sino que también representan una oportunidad prometedora en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Al dirigir y manipular las vías de señalización activadas por CLR, es posible diseñar respuestas inmunitarias específicas que podrían ser aplicadas en el tratamiento de

enfermedades infecciosas, cáncer y enfermedades inmunológicas como alergias y autoinmunidad, ofreciendo nuevas perspectivas para la modulación del sistema inmune en contextos clínicos (14).

1.1.1.1.1.5 Receptores tipo AIM2

Los receptores AIM2 (ausentes en melanoma 2) y sus afines son sensores citosólicos clave en la inmunidad innata. Su función principal es la detección de dsRNA en el citoplasma, un indicador de la presencia de patógenos como bacterias y virus, así como de daños celulares internos. La detección de ADN extraño por parte de AIM2 desencadena la formación del inflamasoma AIM2, un complejo proteico multiproteico esencial en la respuesta inflamatoria.

El inflamasoma AIM2 se ensambla cuando AIM2 se une a la proteína adaptadora ASC, la cual posee un dominio de pirina y un dominio CARD. Esta unión facilita el reclutamiento de la procaspasa-1, que se activa a través de un mecanismo de autoproteólisis inducido por proximidad, generando caspasa-1 activa. La caspasa-1 activa es responsable de la escisión de procitoquinas como la pro-IL-1 β y la pro-IL-18, transformándolas en sus formas maduras y funcionales, que son secretadas para iniciar y amplificar la respuesta inflamatoria (15).

Además de promover la secreción de citoquinas proinflamatorias, la activación de caspasa-1 también desencadena la escisión de proteínas de la familia gasdermina, particularmente gasdermina D, que induce piroptosis, una forma de muerte celular altamente inflamatoria. La piroptosis no solo elimina las células infectadas o dañadas, sino que también libera señales proinflamatorias adicionales que refuerzan la respuesta inmune, contribuyendo de manera decisiva a la eliminación de los patógenos invasores (15).

Sin embargo, la activación del inflamasoma AIM2 está finamente regulada por múltiples factores celulares para evitar una inflamación descontrolada que pueda resultar en daño tisular o en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas. El equilibrio en la activación del inflamasoma AIM2 es, por lo tanto, primordial para asegurar una respuesta inmune eficaz sin comprometer la integridad de los tejidos del huésped.

1.1.1.1.2 Patrones moleculares asociados a daños

Otros actores protagonistas en la activación del sistema inmunitario innato son los DAMP, moléculas endógenas que se liberan como consecuencia del daño celular o el estrés tisular. Estas señales, a diferencia de los PAMP, que provienen de microorganismos invasores, son generadas por el propio organismo. Los DAMP actúan como alarmas internas que alertan al sistema inmunitario de la presencia de daño, desencadenando respuestas inflamatorias necesarias para la reparación del tejido afectado y la restauración de la homeostasis (16).

Entre los ejemplos más relevantes de DAMP se encuentran las HMGB1, las alarminas, las proteínas de choque térmico y el ácido úrico. Estas moléculas, al ser liberadas al entorno extracelular, interactúan con receptores específicos en las células inmunitarias, tales como los TLR y NLR. Esta interacción activa complejas cascadas de señalización que culminan en la producción de citoquinas proinflamatorias, facilitando la migración de células inmunitarias al sitio de daño y promoviendo la eliminación de células dañadas y la reparación tisular (16).

1.1.1.1.2.1 HMGB1

HMGB1 (High Mobility Group Box 1) es una proteína nuclear con un importante rol, además de en la respuesta inmunitaria innata, en la regulación de la expresión génica. Originalmente identificada como una proteína estructural en el núcleo, HMGB1 se convierte en un potente

DAMP cuando es liberada al espacio extracelular tras un daño celular. Esta liberación convierte a HMGB1 en una señal de peligro que alerta al sistema inmunitario de la presencia de daño tisular o infección (17).

HMGB1 puede liberarse al exterior de la célula de manera pasiva o activa. La liberación pasiva ocurre casi instantáneamente cuando las células sufren necrosis y pierden su integridad, lo que expone HMGB1 al entorno extracelular, donde actúa como un eficaz desencadenante de la inflamación. Por otro lado, la liberación activa de HMGB1 se produce de manera más lenta, iniciándose entre 8 y 12 horas después de la activación de los TLR en respuesta a PAMP o a mediadores inflamatorios endógenos como TNF e IL-1. Esta liberación activa es llevada a cabo por una variedad de células inmunitarias, incluidas monocitos, macrófagos y DC, así como por células no inmunes bajo ciertas condiciones (17).

El contexto en el que HMGB1 es liberada determina su impacto inmunológico. Durante la necrosis, HMGB1 actúa como un fuerte estímulo inflamatorio, promoviendo la liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF por los macrófagos. Sin embargo, en la apoptosis, HMGB1 es modificada por especies reactivas de oxígeno generadas en las mitocondrias, lo que oxida una cisteína crítica en la posición 106. Esta oxidación suprime la capacidad de HMGB1 para inducir inflamación, lo que permite que la apoptosis ocurra sin desencadenar una respuesta inflamatoria significativa (17).

HMGB1 está involucrada en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, donde su desregulación puede agravar la patología. Se han detectado niveles elevados de HMGB1 en varias condiciones crónicas, lo que la señala como un objetivo terapéutico de gran potencial. Modificar la actividad de HMGB1, ya sea inhibiendo su liberación o interfiriendo en su interacción con los receptores inmunitarios, podría abrir nuevas vías para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (17).

1.1.1.1.2.2 Alarminas

Las alarminas son proteínas y péptidos endógenos que se expresan de manera constitutiva. Estas moléculas se liberan rápidamente en respuesta a la degranulación, lesión tisular o muerte celular, así como en respuesta a ciertos estímulos inmunológicos. Una vez liberadas, las alarminas actúan como señales intercelulares, interactuando con PRR y receptores quimiotácticos para movilizar las células inmunitarias y desencadenar una respuesta inflamatoria que proteja al huésped (18).

El papel de las alarminas como DAMP es especialmente notable cuando se liberan en grandes cantidades debido a lesiones severas o estimulación inmunitaria intensa, lo que puede llevar a respuestas inflamatorias descontroladas, como la tormenta de citoquinas, que puede ser potencialmente mortal. Además de su función en la defensa antimicrobiana, las alarminas están implicadas en procesos fisiológicos y patológicos como la regulación de la expresión génica, la cicatrización de heridas, la inflamación crónica y la autoinmunidad (18).

Las alarminas ejercen su función activando PRR como los TLR, RAGE o el receptor P2X7, entre otros. Estas interacciones activan cascadas de señalización intracelular que culminan en la activación de factores de transcripción clave como NF- κ B, IRF3 e IRF7, promoviendo la expresión de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inmunitarios. Alarminas específicas, como las defensinas y la catelicidina, activan distintos tipos de células inmunitarias, incluidos neutrófilos, macrófagos y DC, lo que resulta en la producción de citoquinas esenciales para coordinar una respuesta inmune eficaz (18).

Además de su función en la inmunidad innata, las alarminas desempeñan un papel de gran relevancia en la transición hacia la respuesta inmunitaria adaptativa. Al promover la maduración y activación de las DC, las alarminas facilitan la presentación de antígenos a los linfocitos T y B, lo que resulta en la activación de estas células y en la generación de respuestas inmunitarias específicas (18).

1.1.1.1.2.3 Proteínas de choque térmico

Las proteínas de choque térmico (HSP) son necesarias en la regulación de la homeostasis celular, especialmente en situaciones de estrés como el calor, la hipoxia o la exposición a toxinas. Descubiertas inicialmente en las glándulas salivales de las moscas, estas proteínas actúan como chaperonas moleculares, ayudando a las células a mantener el plegamiento correcto de otras proteínas y previniendo su agregación (19). Además de su función protectora intracelular, las HSP pueden ser liberadas al espacio extracelular en respuesta al daño celular, donde actúan como DAMP, alertando al sistema inmunitario de la presencia de estrés o lesión (20).

Una vez liberadas, las HSP, al igual que las alarminas, interactúan con PRR como los TLR y RAGE. Estas interacciones desencadenan cascadas de señalización intracelular, como la activación de la vía NF- κ B y las vías de las MAP quinasas, que culminan en la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Estas citoquinas, a su vez, movilizan células inmunitarias hacia el sitio del daño, promoviendo la inflamación necesaria para la reparación tisular. Además de contribuir a la reparación del tejido dañado, se refuerza así la capacidad del organismo para defenderse contra patógenos invasores (20).

Durante las infecciones virales, las HSP desempeñan un papel complejo y dual. Algunas, como HSP60, pueden inhibir la replicación viral al activar vías inmunitarias que promueven la producción de IFN-I, imprescindibles para la defensa antiviral. Sin embargo, ciertos virus son capaces de secuestrar HSP del huésped para facilitar su propio ciclo de vida, utilizando estas proteínas para estabilizar y ensamblar sus componentes, lo que les permite replicarse y sobrevivir en condiciones adversas dentro de la célula. Además de su implicación en la respuesta inmunitaria, las HSP intervienen en la regulación de procesos celulares críticos como la apoptosis, influyendo en la decisión de la célula de activarla o inhibirla ante condiciones de estrés oxidativo o hipoxia (20).

1.1.1.1.2.4 Ácido úrico

El ácido úrico, como producto final del metabolismo de las purinas, se genera principalmente en el hígado, intestinos y endotelio vascular. Además de ser un subproducto de la descomposición de adenina y guanina, también se forma a partir de la degradación de ácidos nucleicos en células dañadas o en proceso de muerte. Si bien se le asocia comúnmente con condiciones patológicas como la gota y el síndrome metabólico, el ácido úrico desempeña un papel importante como antioxidante, contribuyendo significativamente a la capacidad del plasma sanguíneo para neutralizar especies reactivas de oxígeno y peroxinitrito, lo que protege a las células del daño oxidativo (21).

Cuando el ácido úrico se acumula en exceso y cristaliza en los tejidos, se transforma en un potente DAMP, desencadenando respuestas inmunitarias. Los cristales de ácido úrico son reconocidos, entre otros, por los TLR y el inflammasoma NLRP3. Esta detección activa el inflammasoma, lo que a su vez activa la caspasa-1, enzima que, como se ha comentado, es clave para la maduración de citoquinas proinflamatorias, típica en condiciones como la artritis gotosa (21).

El papel del ácido úrico en la inflamación no se limita a la activación del inflamasoma. También potencia la respuesta inmunitaria al promover la liberación de citoquinas y quimiocinas que atraen células inmunitarias al sitio de inflamación, facilitando la eliminación de células dañadas y la restauración del tejido afectado. Sin embargo, la inflamación crónica inducida por cristales de ácido úrico puede resultar en daño tisular persistente, contribuyendo al desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas (22).

Además, el ácido úrico juega un rol esencial en la modulación de respuestas inmunitarias de tipo 2, que incluyen la producción de anticuerpos y la activación de DC derivadas de monocitos. Estos procesos son particularmente relevantes en la defensa contra parásitos y en enfermedades alérgicas como el asma, donde el ácido úrico facilita la inflamación y la exacerbación de los síntomas (22).

1.1.1.1.3 Células NK: *missing-self*

Las células NK constituyen un componente del sistema inmunitario innato especializado en la mediación de respuestas antivirales y antitumorales. A diferencia de las células T y B, las células NK no dependen de receptores clonotípicos específicos, sino que utilizan receptores codificados por la línea germinal para reconocer y eliminar células anormales. Estos receptores les permiten distinguir entre células propias y no propias durante su proceso de educación, lo que les confiere la capacidad de atacar células infectadas por virus o transformadas en tumorales sin necesidad de una sensibilización previa. Su activación puede ocurrir a través de la citotoxicidad natural, la estimulación por citoquinas o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (23).

Una vez activadas, las células NK despliegan una fuerte respuesta citotóxica utilizando gránulos citotóxicos, ligandos de receptores de muerte y citoquinas como el IFN- γ para llevar a cabo sus funciones efectoras. Además de su papel en la eliminación directa de células objetivo, las células NK también contribuyen a la modulación de la respuesta inmunitaria global, influyendo en otros componentes del sistema inmunitario. Estos mecanismos hacen de las células NK una defensa vital contra infecciones virales y el desarrollo de cáncer, y su capacidad para actuar rápidamente les otorga un rango de privilegio en la fase innata de la inmunidad.

1.1.1.1.3.1 Desarrollo y maduración

El desarrollo de las células NK comienza en la médula ósea, aunque investigaciones recientes han demostrado que también pueden formarse en otros sitios, como los tejidos linfoides secundarios, el hígado y el útero. Las células NK se originan a partir de células madre hematopoyéticas multipotentes que, a través de una serie de diferenciaciones, se comprometen con la línea celular NK. Este proceso se caracteriza por la expresión progresiva de marcadores específicos, como CD122 (IL-2R β), determinante en la transición de los progenitores linfoides comunes hacia las células NK precursoras (NKP) (24).

A medida que maduran, las células NK atraviesan varias etapas marcadas por la adquisición de receptores activadores y la pérdida de receptores inhibidores. Las células NKP progresan a células NK inmaduras al adquirir receptores como NKG2D, NKp46 y NKp30, necesarios para su función citotóxica. Posteriormente, estas células inmaduras se diferencian en células NK CD56bright, conocidas por su capacidad para secretar citoquinas, especialmente IFN- γ . Con el tiempo, las CD56bright maduran en células NK CD56dim, que poseen una mayor capacidad citotóxica, facilitada por la expresión de receptores como CD16 y la familia de los KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptor) (25).

El proceso de maduración incluye también una fase de educación, que asegura que las células NK no ataquen a las células propias. El entrenamiento se afina continuamente en función del entorno local, a fin de que desempeñen correctamente su labor de vigilancia inmunitaria.

1.1.1.1.3.2 Receptores de las células NK

Las células NK utilizan un conjunto diverso de receptores codificados genéticamente para evaluar el estado de las células del organismo. Estos receptores se agrupan principalmente en dos familias: los receptores HLA-específicos y los receptores no-HLA (Figura 2). La actividad de las células NK se regula mediante un equilibrio preciso entre señales activadoras e inhibitorias que estos receptores transmiten. Los receptores activadores, al unirse a sus ligandos, inician la señalización a través de la fosforilación de ITAM en proteínas adaptadoras, lo que activa a la célula NK. Por otro lado, los receptores inhibidores, que contienen motivos de inhibición del inmunorreceptor basados en tirosina (ITIM) en sus dominios citoplasmáticos, reclutan fosfatasa cuando son fosforilados, lo que genera señales que inhiben la activación celular. Este equilibrio permite a las células NK diferenciar eficazmente entre células sanas y aquellas que están alteradas (26).

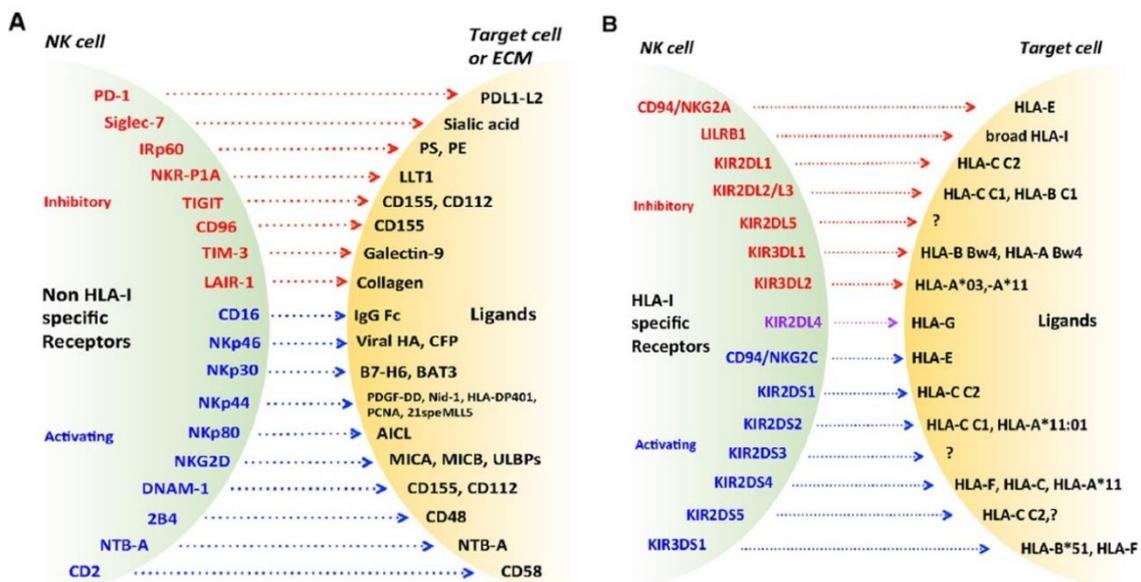


Figura 2. Representación esquemática de los distintos receptores tanto no-HLA (A) como HLA (B) y sus principales ligandos. Extraída y modificada de (26).

1.1.1.1.3.2.1 Receptores HLA-específicos

Las células NK dependen de un conjunto de receptores HLA-específicos para regular su función, asegurando la discriminación entre células sanas y aquellas que presentan alteraciones, como células tumorales o infectadas. Un receptor clave en este proceso es el CD94/NKG2A, el primero en expresarse durante la diferenciación de las células NK. Este receptor reconoce la molécula HLA-E, cuya expresión en la superficie celular depende de péptidos derivados de HLA-A, -B o -C. La interacción entre CD94/NKG2A y HLA-E genera una señal inhibitoria que previene la activación de las células NK contra células que expresan HLA de clase I (HLA-I), asegurando así la autotolerancia (26).

Por otro lado, los KIR son un grupo diverso de receptores HLA-específicos de gran importancia en la modulación de la actividad de las células NK. Los KIR se dividen en dos categorías principales: los receptores inhibidores (iKIR) y los receptores activadores (aKIR). Los iKIR

contienen dominios citoplasmáticos largos con ITIM que, al unirse a sus ligandos específicos en moléculas HLA-I, envían señales que inhiben la activación de las células NK. En contraste, los aKIR tienen dominios cortos y dependen de proteínas adaptadoras como DAP12 para transmitir señales activadoras que potencian la respuesta citotóxica de las células NK (26).

La diversidad funcional de los KIR se ve reforzada por su alto grado de polimorfismo genético, lo que da lugar a una variabilidad considerable entre individuos en cuanto al número y tipo de KIR expresados. Este polimorfismo tiene implicaciones importantes en la capacidad de las células NK para adaptarse a diferentes desafíos inmunológicos. Por ejemplo, ciertos alelos de KIR se han asociado con respuestas más efectivas frente a infecciones virales y con una mejor capacidad de las células NK para reconocer y eliminar células tumorales que han perdido la expresión de HLA-I, un mecanismo común de evasión inmunitaria en el cáncer (27).

El proceso de educación de las células NK es fundamental para su funcionalidad, como ya se ha indicado. Este proceso asegura que las células NK se activen adecuadamente solo en presencia de células que han perdido la expresión de HLA-I, lo que se conoce como reconocimiento de la ausencia propia. Durante la educación, las interacciones entre los KIR inhibidores y las moléculas HLA-I calibran la respuesta de las células NK comparando la fuerza de las señales inhibitoras y las activadoras, afinando su capacidad para distinguir entre células sanas y patológicas y asegurando que su activación sea tanto precisa como efectiva (25).

1.1.1.1.3.2.2 Receptores no-HLA

Las células NK no solo expresan receptores específicos para el HLA, sino también receptores inhibidores que reconocen otros ligandos en la superficie celular o extracelulares. Estos receptores no-HLA ayudan a equilibrar las señales activadoras, contribuyendo al control fisiológico de la respuesta inmunitaria y manteniendo la tolerancia. En condiciones patológicas, como durante infecciones virales o en el microambiente tumoral, algunos de estos receptores pueden aumentar su expresión o ser expresados de nuevo, inhibiendo potencialmente la respuesta de las células NK contra células infectadas o tumorales. Aunque esta inhibición puede limitar respuestas inmunitarias exacerbadas, también puede facilitar la evasión tumoral, representando un mecanismo importante de escape inmunitario (26).

Uno de los receptores inhibidores más destacados en este contexto es PD-1, que interactúa con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2) expresados en diversas células tumorales, células infectadas, APC y en sitios inflamatorios. En individuos sanos, las células NK en la sangre periférica generalmente no expresan PD-1; sin embargo, se ha observado la presencia de células NK PD-1+ en sitios tumorales, donde las interacciones PD-1/PD-L1 constituyen un mecanismo clave de escape inmunitario en el microambiente tumoral. Otros receptores inhibidores relevantes incluyen TIGIT y CD96, que compiten con el receptor activador DNAM-1 al unirse a PVR (CD155) y Nectin-2 (CD112), lo que limita la activación de las células NK (28).

El receptor TIM-3 también se identifica como un marcador de agotamiento en células NK en tumores avanzados, cuyo efecto puede revertirse mediante anticuerpos bloqueadores, lo que subraya su potencial terapéutico. Además, receptores como NKR-P1A/CD161 y Siglec-7/CD328 también desempeñan funciones inhibitoras importantes. NKR-P1A inhibe la citotoxicidad y la secreción de citoquinas al unirse con la glicoproteína LLT1, mientras que Siglec-7, que reconoce ácidos siálicos, puede reducir la actividad antitumoral, especialmente en la hipersialización tumoral.

Finalmente, receptores como LAIR-1 e IRp60, que se unen a colágenos y fosfolípidos aminados respectivamente, tienen una amplia expresión en células hematopoyéticas, lo que les permite

modular las funciones inmunitarias en diversas enfermedades, incluyendo cáncer e infecciones. Estos receptores no-HLA son de particular importancia en la regulación de las respuestas inmunitarias, ya que actúan como frenos en condiciones normales, pero pueden ser potencialmente explotados por tumores y virus para evadir la inmunidad (26).

1.1.1.1.3.3 Mecanismo de acción de las células NK

Las células NK desempeñan un papel crucial en la defensa inmunitaria al eliminar células infectadas o tumorales a través de varios mecanismos citotóxicos. El mecanismo principal mediante el cual realizan sus funciones es la liberación de gránulos líticos, un proceso conocido como degranulación. Estos gránulos contienen proteínas como perforina, granzima y granulizina, que se almacenan en compartimentos especializados dentro de las células NK. Una vez que una célula NK se une a su célula diana a través de una sinapsis inmunológica, los gránulos se dirigen hacia la célula objetivo, liberando su contenido de manera focalizada para inducir la muerte celular. La perforina crea poros en la membrana de la célula diana, permitiendo que las granzimas entren y activen vías de apoptosis, lo que resulta en la muerte programada de la célula (29).

Además de la citotoxicidad mediada por gránulos, las células NK también pueden inducir la muerte celular a través de la interacción con receptores de muerte en la superficie de las células diana. Los ligandos de los receptores de muerte como FasL, TRAIL y TNF- α , presentes en las células NK, se unen a sus receptores correspondientes en la célula objetivo, desencadenando la vía apoptótica extrínseca. Esta interacción conduce a la activación de caspasas iniciadoras que, a su vez, activan caspasas efectoras, resultando en apoptosis. En algunos casos, cuando la apoptosis no se puede llevar a cabo, puede iniciarse un proceso de necroptosis, que también culmina en la muerte de la célula diana (25).

Las células NK no solo eliminan directamente a las células anormales, sino que también desempeñan un papel regulador significativo a través de la secreción de citocinas. Aunque una pequeña proporción de las células NK en la sangre periférica, las CD56bright, son menos citotóxicas, son altamente eficientes en la producción de citocinas como IFN- γ y TNF- α . Estas citocinas son cruciales para la activación de otras células inmunitarias, incluyendo células T y células B, y para la modulación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Por ejemplo, el IFN- γ no solo promueve la apoptosis en células infectadas y tumorales, sino que también potencia la presentación de antígenos al aumentar la expresión de moléculas relacionadas con este proceso en las APC (25).

Dicha capacidad de las células NK para regular la respuesta inmunitaria a través de la secreción de citocinas puede ser tanto beneficiosa como perjudicial. En algunos contextos, como en la interacción con células madre tumorales, las células NK pueden experimentar un estado de anergia dividida, donde su capacidad citotóxica disminuye mientras que la producción de citocinas aumenta. Esto puede llevar a la diferenciación del tumor y a la reducción de su capacidad proliferativa, pero también puede resultar en la inactivación de las células NK y en un aumento de la resistencia tumoral (25).

1.1.1.1.4 Células NKT

Las células NKT forman parte de un grupo diverso de linfocitos también útil en la primera fase de la respuesta inmune. Estas células combinan características de los linfocitos T y de las células NK, permitiéndoles reaccionar rápidamente a una amplia gama de antígenos, tanto propios como microbianos, presentados por moléculas CD1d, similares a MHC-I, en las APC. A diferencia

de los linfocitos T convencionales, que reconocen péptidos a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), las células NKT reconocen antígenos lipídicos, lo que las dota de una capacidad única para participar en la defensa contra infecciones y en la regulación de la homeostasis tisular (30).

Existen dos subgrupos principales de células NKT: las células NKT tipo 1 y las tipo 2. Las células NKT tipo 1 expresan un receptor de células T (TCR) semiinvariante que les permite reconocer específicamente el glicolípido alfa-galactosilceramida. Este subgrupo ha sido ampliamente estudiado por su capacidad de secretar rápidamente grandes cantidades de citocinas proinflamatorias como IFN- γ e IL-4 tras la activación, modulando tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. Por otro lado, las células NKT tipo 2 poseen un repertorio de TCR más diverso y no reaccionan a alfa-galactosilceramida, pero también juegan un papel importante en la regulación de la autoinmunidad y la respuesta inflamatoria (31).

Durante su maduración en el timo, las células NKT adquieren propiedades similares a las células de memoria, lo que les permite residir a largo plazo en tejidos no linfoides como el hígado, los pulmones, los intestinos y el tejido adiposo. Una vez en estos tejidos, las células NKT actúan como residentes no circulantes, listas para responder rápidamente a señales de peligro. Dependiendo del entorno y las señales recibidas, las células NKT pueden polarizarse hacia diferentes perfiles de citocinas, como Th1, Th2, Th10 o Th17, desempeñando funciones específicas en la inmunidad contra patógenos y en la regulación de la inflamación (30).

1.1.2 Respuesta inmunitaria adaptativa

La respuesta inmunitaria adaptativa es un sistema de defensa altamente especializado que, a diferencia de la inmunidad innata, se adecúa de manera específica en presencia de antígenos particulares. Los linfocitos T y B son nucleares en este proceso por su idoneidad para reconocer y atacar selectivamente patógenos concretos (1).

Los linfocitos T tienen la capacidad de identificar antígenos específicos presentados por células infectadas. Por su parte, los linfocitos B destacan por su efectividad para producir anticuerpos. Estos anticuerpos actúan como marcadores que identifican patógenos, facilitando su eliminación por otras células del sistema inmunológico. La compleja interacción y coordinación entre los linfocitos T y B garantiza una respuesta inmunitaria de gran eficacia frente a un amplio espectro de amenazas (1).

1.1.2.1 Linfocitos T

Los linfocitos T, que se originan en la médula ósea y maduran en el timo, desempeñan un papel esencial en la defensa contra patógenos, como virus y bacterias, y en la vigilancia inmunológica, eliminando células anómalas, como las cancerosas. Se dividen en dos tipos principales: los linfocitos T citotóxicos (CTL), que atacan directamente a las células infectadas, y los linfocitos T colaboradores (Th), que coordinan la respuesta inmunológica mediante la comunicación con otras células del sistema. La capacidad de los linfocitos T para reconocer antígenos específicos a través de los receptores en su superficie les permite orquestar una respuesta inmune altamente especializada y precisa, lo que los convierte en piezas clave para mantener la integridad del organismo frente a diversas amenazas externas e internas (32).

1.1.2.1.1 Desarrollo y maduración

El proceso de formación y desarrollo de los linfocitos T comienza en el hígado fetal y la médula ósea, donde las células madre hematopoyéticas se diferencian en progenitores multipotentes.

Entre estos progenitores, algunos activan los genes RAG1 y RAG2, transformándose en progenitores linfoides comunes (CLP). Un pequeño grupo de estos CLP migra al timo, donde se convierten en progenitores tímicos tempranos (ETP). Los ETP son atraídos al timo por señales químicas y, una vez dentro, inician su proceso de diferenciación y proliferación, estimulados por la interacción con ligandos de receptores Notch y factores de crecimiento (33).

En el timo, los ETP evolucionan a células doble negativas (DN), caracterizadas por la ausencia de los marcadores CD4 y CD8. Estas células DN progresan a la etapa DN2, donde comienzan a expresar proteínas cruciales para la recombinación génica del TCR. A medida que las células alcanzan la etapa DN3, tienen dos posibles rutas de desarrollo: pueden diferenciarse en linfocitos T $\alpha\beta$, que expresan las cadenas α y β del TCR, o en linfocitos $\gamma\delta$, que expresan las cadenas γ y δ del TCR (34).

Las células que siguen la vía $\alpha\beta$ pasan a la etapa de células doble positivas (DP), donde expresan tanto CD4 como CD8. En esta etapa, experimentan un proceso de selección positiva, en el cual se seleccionan aquellas células con un TCR funcional que puede interactuar adecuadamente con los antígenos presentados por las moléculas del MHC. Posteriormente, dichas células DP migran hacia la médula del timo, donde se someten a una selección negativa para eliminar aquellas con alta afinidad por antígenos propios, evitando así la autorreactividad (34).

Las células que superan estos procesos de selección se diferencian en linfocitos T CD4+ o CD8+ y abandonan el timo como células T vírgenes, es decir, sin haber sido expuestas a antígenos específicos. Estas células T vírgenes migran a los órganos linfoides secundarios, donde aguardarán su activación y posterior diferenciación en células T efectoras especializadas, listas para desempeñar su papel en la respuesta inmunitaria adaptativa (35).

1.1.2.1.2 El complejo receptor de células T

El TCR es un complejo multiproteico de gran importancia en esta fase de respuesta inmunitaria. Está compuesto por dos cadenas variables, que pueden ser $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$, responsables de la unión al antígeno. Estas cadenas se asocian con proteínas accesorias invariables, como CD3 $\gamma\epsilon$, CD3 $\delta\epsilon$ y CD247 ($\zeta\zeta$), que son cruciales para la transmisión de señales cuando el TCR reconoce un antígeno. Es preciso destacar que el TCR $\alpha\beta$ no reconoce antígenos en su forma nativa, sino que identifica péptidos lineales procesados y presentados por moléculas HLA-I o HLA-II. Los péptidos presentados por HLA-I son de origen intracelular y tienen una longitud de 8 a 10 aminoácidos, mientras que los presentados por HLA-II son más largos, de 13 a 25 aminoácidos, y suelen provenir del exterior de la célula (36).

Las cadenas α y β del TCR presentan una alta variabilidad, lo que les permite reconocer una amplia gama de péptidos. Cada cadena consta de un dominio variable (V) y un dominio constante (C), unidos por un segmento de unión (J). En el caso de la cadena β , existe además un segmento adicional de diversidad (D). Los dominios V contienen tres regiones altamente variables conocidas como CDR-1, CDR-2 y CDR-3 (regiones determinantes de la complementariedad), que permiten una gran diversidad en la especificidad del reconocimiento del antígeno. En particular, las regiones CDR3 α y CDR3 β juegan un papel clave al unirse a la región central del péptido presentado, siendo determinantes en la especificidad del TCR. Las regiones CDR1 α y CDR1 β también contribuyen al reconocimiento del antígeno mediante la interacción con los extremos amino- y carboxi-terminales del péptido (37).

En los seres humanos, los genes que codifican el TCR se encuentran en cuatro loci específicos: TCRA y TCRD en el cromosoma 14 y TCRB y TCRG en el cromosoma 7. El locus de la cadena β

contiene 42 segmentos génicos para la región V, 2 para la D, 12 para la J y 2 para la C, mientras que el locus de la cadena α incluye 43 segmentos para la región V y 58 para la J. La recombinación de estos segmentos ocurre durante las etapas DN2 y DN3 del desarrollo de las células T, con la participación esencial de los productos de los genes RAG-1 y RAG-2. Este proceso, junto con la acción de nucleasas y ligasas, genera una enorme diversidad de TCR en el organismo, habiéndose estimado alrededor de 2×10^7 combinaciones posibles (38).

1.1.2.1.3 Activación de los linfocitos T

La activación y diferenciación de los linfocitos T dependen fundamentalmente de la interacción entre el TCR y el péptido antigénico presentado en las moléculas HLA. Para facilitar este proceso, los linfocitos T inmaduros migran constantemente hacia los órganos linfoides secundarios. En los ganglios linfáticos, los linfocitos T entran en contacto con DC, estableciendo una suerte de sinapsis inmunológica con aquellas que presentan antígenos específicos y compatibles con su TCR (37).

La formación de esta sinapsis inmunológica desencadena una compleja cascada de señalización intracelular que activa factores de transcripción clave como NFAT, AP-1 y NF- κ B. Estos factores de transcripción inducen la expresión de genes críticos en la respuesta inmune, lo que conduce a la producción de interleucina 2 (IL-2) y la expresión de receptores de alta afinidad para IL-2, moléculas de adhesión y proteínas antiapoptóticas (37).

Más en concreto, las moléculas coestimuladoras desempeñan un papel crítico en este proceso, actuando como una segunda señal necesaria para la activación completa del linfocito T. Las señales coestimuladoras positivas son vitales para mantener la activación sostenida del factor de transcripción NF- κ B, que a su vez promueve la síntesis de IL-2 y desencadena señales antiapoptóticas que prolongan la vida de los linfocitos T. Estas interacciones favorecen la expresión de moléculas de adhesión y la producción de factores de crecimiento y citocinas que son cruciales para la proliferación y diferenciación celular (37).

En respuesta al reconocimiento del antígeno y a las señales coestimuladoras, los linfocitos T inician la producción de IL-2 y la expresión de su receptor de alta afinidad. Esta interleucina es responsable de desencadenar una expansión clonal, generando un gran número de linfocitos T con receptores idénticos al original, todos específicos para el antígeno reconocido. Tras la activación y expansión clonal, los linfocitos T entran en una fase de contracción, donde aproximadamente el 90% de las células efectoras son eliminadas por apoptosis, dejando solo aquellas necesarias para la memoria inmunológica (37).

1.1.2.1.4 Linfocitos T colaboradores

Una vez llevado a cabo el reconocimiento antigénico y la interacción entre las distintas vías coestimuladoras, el linfocito T atraviesa una fase de reclutamiento y fosforilación de proteínas que llevará a la activación de diferentes rutas de señalización, cruciales para la proliferación y diferenciación del mismo.

Las tres rutas de señalización principales son Ras-Rac, PKC-NF κ B y calcio-calcineurina, las cuales interactúan con el diacilglicerol y el inositol 3P para activar los factores de transcripción NFAT, AP-1 y NF κ B. Estos culminan a su vez en la expresión, por un lado, de genes relacionados con la liberación y secreción de factores de crecimiento, y por otro de citoquinas que intervienen en la progresión del ciclo celular, la expansión clonal y la diferenciación del linfocito T (39).

En 1986, Robert Coffman y Tim Mosmann propusieron que los linfocitos Th se dividiesen en dos tipos principales basados en su perfil de citoquinas: Th1 y Th2 (40). Con el tiempo, esta clasificación se ha expandido para incluir factores de transcripción específicos, marcadores de superficie y características epigenéticas. Actualmente, los linfocitos Th se agrupan en cinco subtipos principales: Th1, Th2, Th17, T foliculares (Tfh) y T reguladores (Treg) (41).

El subtipo Th1 se distingue por la producción de IFN- γ y la acción del factor de transcripción T-bet. Los linfocitos Th2, por su parte, secretan interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, siendo regulados por el factor de transcripción GATA3. El subtipo Th17 se caracteriza por la producción de IL-17 e IL-22 y está controlado por el factor ROR γ t. Los linfocitos Tfh expresan IL-21 y están regulados por Bcl6. Finalmente, los linfocitos Treg producen IL-10, TGF- β e IL-35, siendo regulados por Foxp3. Además de estos cinco subtipos principales, se han descrito otros grupos como Th3, que produce TGF- β ; Tr1, que secreta IL-10; Th9, que produce IL-9; y Th22, que se distingue por producir IL-22. Sin embargo, la definición de estos subtipos adicionales sigue siendo un tema de debate debido a la ausencia de un regulador maestro claramente asociado con cada uno de ellos (41).

1.1.2.1.4.1 Linfocitos Th1

La diferenciación de células T CD4 vírgenes hacia el subtipo Th1 se produce en presencia de IL-12 y IFN- γ . IL-12 activa el factor de transcripción STAT4, mientras que IFN- γ activa STAT1. Ambos factores de transcripción inducen la expresión del factor T-bet, que, junto con otros factores como Hlx y Runx3, fomenta la producción de IFN- γ y reprime la expresión de GATA3 y ROR γ t, inhibiendo así la diferenciación hacia los subtipos Th2 y Th17 (42).

Las células Th1 diferenciadas liberan IFN- γ , que a su vez activa otras células inmunitarias, como células CD8, ILC1, macrófagos y células B, y facilita su migración a sitios de inflamación a través del receptor CXCR3. Este receptor es clave para identificar las células Th1 y conducir las hacia las áreas de infección (43).

Además de las células Th1, otros tipos celulares como ILC1, células CD8 y células NK también juegan un papel en la inmunidad tipo 1 (la responsable de combatir virus, bacterias intracelulares y células cancerígenas). ILC1, por ejemplo, puede estar involucrado en la respuesta contra infecciones virales y protozoos a través de la producción de IFN- γ . No obstante, aún no está del todo claro cómo se compara el papel de ILC1 con el de las células NK en este contexto. Recientemente se ha establecido que ILC1 es fundamental para limitar la replicación viral temprana durante la infección por citomegalovirus (CMV) en el hígado. Además, el factor de transcripción Zfp683, que es imprescindible para el desarrollo de ILC1, podría desempeñar funciones significativas en otras células del sistema inmunitario (41).

Investigaciones genómicas recientes, utilizando técnicas como RNA-Seq, ChIP-Seq y ATAC-Seq, no solo han validado el conocimiento previo sobre los genes relacionados con las células Th1, sino que también han descubierto nuevos genes específicos para este subtipo. Estos estudios han permitido una comprensión más detallada de los mecanismos de diferenciación de las células Th1, sus funciones y su variabilidad (41).

1.1.2.1.4.2 Linfocitos Th2

Los linfocitos Th2 se distinguen principalmente por su capacidad para secretar IL-4 y son fundamentales en la defensa contra parásitos grandes, como los helmintos (inmunidad tipo 2). La diferenciación de células T CD4 vírgenes a Th2 ocurre bajo la influencia de IL-2 e IL-4, que activan los factores de transcripción STAT5 y STAT6, respectivamente. La activación de STAT6

estimula la producción del factor maestro GATA3, crucial para la diferenciación en Th2. GATA3 no solo promueve esta diferenciación, sino que también suprime la expresión de los factores T-bet y ROR γ t, que están involucrados en la formación de Th1 y Th17. Otros factores de transcripción como c-Maf, STAT3 y Notch/CSL también tienen roles importantes en la regulación de este proceso (41).

Una vez diferenciadas, las células Th2 liberan citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13, cada una con funciones específicas en la respuesta inmunitaria. IL-4 promueve el cambio de clase de anticuerpos hacia IgE en las células B, IL-5 recluta eosinófilos al sitio de inflamación e IL-13 estimula la producción de moco y la proliferación de células caliciformes. Aunque las células ILC2 también contribuyen a esta respuesta, su producción de IL-4 es relativamente limitada en comparación con las Th2. No obstante, ILC2 y Th2 colaboran estrechamente para eliminar patógenos. Ambas poblaciones celulares utilizan receptores de quimiocinas como CCR3, CCR4 y CCR8 para dirigirse hacia los sitios de infección y atraer a otras células inmunitarias, incluyendo DC, eosinófilos y mastocitos (44).

Más específicamente, las ILC2, al ser activadas por citoquinas inflamatorias como IL-33, IL-25 y TSLP, pueden facilitar la migración de DC y apoyar la diferenciación de células Th2. Algunas ILC2 también expresan MHC-II, lo que les permite presentar antígenos directamente a las células Th2. A su vez, las células Th2 pueden promover la expansión de ILC2 mediante la secreción de IL-2 y estimular la producción de citoquinas inflamatorias por las células epiteliales, creando así un ciclo de retroalimentación positiva en la respuesta inmune (45).

La heterogeneidad entre las células Th2, evidenciada en estudios *in vivo*, incluye subtipos con perfiles combinados como GATA3+T-bet+ y GATA3+ROR γ t+, lo que indica una notable plasticidad en estas células. Los análisis genómicos han permitido la identificación de genes específicos de las células Th2 y han revelado la presencia de genes compartidos con las ILC2. Estos hallazgos ofrecen una visión más detallada de los mecanismos que regulan la diferenciación y las funciones de las células Th2, así como de la interacción entre estas y las ILC2 en contextos de respuestas inmunes y reacciones alérgicas (46).

1.1.2.1.4.3 Linfocitos Th17

A las células Th17 les corresponde un papel protagonista en las respuestas inmunitarias tipo 3, que protegen al organismo contra infecciones bacterianas y fúngicas, y están implicadas en diversas enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple. Aunque su identificación se realizó en 2005, a partir de investigaciones sobre IL-23 e IL-17, su descubrimiento amplió significativamente nuestro entendimiento de la inmunología (47). La diferenciación de las Th17 ocurre cuando células APC, al ser estimuladas por patógenos extracelulares, liberan citoquinas inflamatorias como IL-1 β , IL-6 e IL-23. Estas citoquinas activan los factores de transcripción STAT3 y ROR γ t, los cuales son esenciales para la expresión de los genes específicos de las células Th17 (48).

Las células Th17 secretan citoquinas como IL-17A, IL-17F e IL-22, que juegan un papel de gran importancia en la activación de células del sistema inmunitario y en la eliminación de patógenos. Además, liberan CXCL8 y G-CSF, que atraen neutrófilos a las áreas inflamadas. El receptor CCR6 es una característica distintiva para identificar las células Th17, y cuando se combina con CXCR3 facilita la diferenciación entre Th17 y otros tipos de células T (49).

Las células ILC3 también desempeñan un papel importante en la inmunidad tipo 3 al producir IL-22, que estimula a las células epiteliales a generar péptidos antimicrobianos. Además, IL-22

puede inducir la producción de proteínas que favorecen la generación de IL-17 por las células Th17. La interacción entre ILC3 y Th17 es esencial para mantener la homeostasis del intestino, ya que las ILC3 ayudan a regular el microbioma intestinal. En ausencia de Th17, las ILC3s permanecen activas, lo que podría influir negativamente en el metabolismo lipídico intestinal (50).

1.1.2.1.4.4 Linfocitos T reguladores

Las células Treg son un grupo heterogéneo de células T capaces de modular las respuestas inmunitarias en distintos escenarios (51).

En 1995, Sakaguchi y su equipo confirmaron la existencia de células Treg, demostrando que un grupo específico de células T CD4 con expresión de CD25 es fundamental para mantener la autotolerancia (52). Posteriormente, en 2003, se descubrió que Foxp3 es el principal factor de transcripción para estas células, lo que supuso un importante avance en este campo (53).

Las Treg se desarrollan en el timo, denominándose células Treg derivadas del timo (tTreg), y son cruciales para la regulación de células T efectoras autorreactivas, evitando respuestas autoinmunes. También es posible inducir Treg a partir de células T CD4 vírgenes en el laboratorio, apareciendo las llamadas células Treg inducidas (iTreg). Por su parte, las células Treg periféricas inducidas (pTreg) se generan fuera del timo, especialmente en el intestino, y su desarrollo está influenciado por factores como el ácido retinoico y los metabolitos de la microbiota. A diferencia de las tTreg, las pTreg tienen la capacidad de reconocer tanto antígenos propios como ajenos, siendo de gran importancia en el mantenimiento de la tolerancia en las mucosas (41).

Para diferenciar los distintos subtipos Treg se han propuesto varios marcadores, como Helios y neuropilina (54,55). Sin embargo, la presencia de estos marcadores en algunas pTreg sugiere que podrían ser indicativos de Treg más avanzadas en términos de diferenciación. Aunque las células tTreg suelen mostrar una mayor estabilidad en comparación con las pTreg e iTreg, esta estabilidad podría deberse a su nivel más avanzado de diferenciación (41).

El desarrollo y la función de las Treg están controlados por citoquinas clave como IL-2 y TGF- β , que estimulan la expresión del factor de transcripción Foxp3 a través de las vías STAT5 y SMAD2/3, respectivamente (56,57). La señalización del TCR también induce la expresión de Foxp3 mediante las vías NF-AT/NF- κ B/AP-1. Además de Foxp3, otros factores como Runx1, Nrfa2 y miembros de la familia Foxo desempeñan papeles importantes en la regulación de las Treg. Estas células ejercen su función reguladora a través de la secreción de citoquinas como IL-10 y TGF- β , el consumo de IL-2 y la expresión de receptores que envían señales inhibitorias a otras células del sistema inmunitario (41).

1.1.2.1.4.5 Linfocitos T foliculares

Las Tfh fueron reconocidas como una subpoblación distinta de células T CD4 hace aproximadamente veinte años, gracias a la identificación de Bcl6 como su principal factor de transcripción (58). Estas células se localizan principalmente en los folículos de células B dentro de los ganglios linfáticos y el bazo, donde intervienen decisivamente en la facilitación de la producción de anticuerpos y en la optimización de la afinidad de los mismos. Aunque aún no se comprende completamente el papel específico de las Tfh en el cambio de clase de anticuerpos, se sabe que su diferenciación es regulada por señales del TCR y por un entorno específico de citoquinas (59).

IL-6 e IL-21 son fundamentales para la formación de Tfh, ya que activan STAT3 y fomentan la expresión del factor de transcripción Bcl6. En contraste, la citoquina IL-2 ejerce un efecto inhibitorio sobre este proceso al inducir la producción de Blimp-1, que a su vez bloquea la acción de Bcl6. Las DC y las células B facilitan la migración de las Tfh hacia los centros germinales (GC), donde estas células T apoyan la maduración y producción de anticuerpos por parte de las células B. La regulación de las Tfh también implica a varios receptores de migración, así como reguladores adicionales como ICOSL y HIF-1 α (60).

En los GC, las Tfh apoyan la maduración de las células B y promueven la producción de anticuerpos. La presencia de CD40L en las Tfh es vital para la generación de células plasmáticas de alta afinidad y células B de memoria. Además, la citoquina IL-21, secretada por las Tfh, es fundamental para mantener y optimizar la respuesta inmune en estos centros (41).

Las Tfh son principalmente reconocidas por su secreción de IL-21, pero también producen citoquinas típicas de los subtipos Th1, Th2 y Th17, lo que permite su clasificación en Tfh1, Tfh2 y Tfh17 (61). Más recientemente, se identificó un nuevo subtipo denominado Tfh13, que se distingue por un perfil citoquínico atípico (altas concentraciones de IL-13, IL-4 e IL-5 y baja de IL-21), y que juega un papel crucial en la generación de IgE de alta afinidad y en la anafilaxis provocada por alérgenos (62). Además, aunque el cambio de clase de anticuerpos es infrecuente en los GC, se han encontrado Tfh productoras de IFN en estos centros, lo que sugiere que podrían ser importantes en la producción de IgG de alta afinidad.

1.1.2.1.5 Linfocitos T citotóxicos

Otros agentes relevantes del sistema inmunitario son los CTL, cuya misión primordial es identificar y eliminar células infectadas o cancerígenas. Estos linfocitos, que se originan principalmente a partir de células T CD8+, se activan al detectar antígenos específicos presentados en la superficie de las células diana por moléculas del MHC-I. Esta activación desencadena una sofisticada cascada de señales intracelulares que culmina en la diferenciación de los CTL en células efectoras, las cuales son capaces de inducir apoptosis en las células objetivo (63).

Una vez activados, los CTL despliegan diversos mecanismos para destruir las células diana, siendo el más destacado la liberación de gránulos citotóxicos que contienen perforina y granzimas, proteínas fundamentales en la inducción de la apoptosis. Como ya se ha indicado, la perforina agujerea la membrana de la célula diana, creando poros que permiten la entrada de las granzimas, las cuales activan las cascadas apoptóticas intracelulares. Este proceso no solo es altamente efectivo, sino también extremadamente preciso, gracias a la sinapsis inmunológica que se establece entre el CTL y la célula diana, lo que asegura una liberación dirigida de los gránulos, minimizando así el daño a las células circundantes (63).

Además de por la vía anterior, los CTL pueden inducir la muerte celular a través del mecanismo Fas/FasL. En este proceso, la interacción entre el ligando FasL, presente en la superficie del CTL, y su receptor Fas correspondiente en la célula diana, desencadena una serie de señales intracelulares que culminan en apoptosis. Este mecanismo es especialmente relevante en situaciones donde la célula diana es resistente a la acción de las granzimas y perforina, proporcionando una alternativa efectiva para asegurar su eliminación (64).

En el contexto del cáncer, los CTL desempeñan un papel fundamental en la vigilancia inmunitaria, ya que son responsables de identificar y eliminar células malignas. Sin embargo, las células cancerosas han desarrollado diversas estrategias para evadir su control. Por ejemplo,

pueden reducir la expresión de MHC-I, dificultando así el reconocimiento por parte de los CTL, o secretar factores que suprimen la actividad de estos linfocitos, promoviendo un microambiente tumoral inmunosupresor (65).

La inmunoterapia contra el cáncer ha aprovechado el potencial de los CTL mediante estrategias como los inhibidores de puntos de control inmunitarios y la transferencia adoptiva de células T modificadas genéticamente, particularmente las células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T). Los inhibidores de puntos de control, como los que se dirigen contra PD-1 y CTLA-4, bloquean las señales inhibitoras que las células tumorales utilizan para evadir la respuesta inmunitaria de los CTL. Por otro lado, la terapia CAR-T ha mostrado un éxito significativo en algunos tipos de cánceres hematológicos, aunque su eficacia en tumores sólidos sigue siendo un desafío debido a la complejidad del microambiente tumoral (65).

El microambiente tumoral, a menudo hostil para los CTL, puede limitar la capacidad de estos linfocitos para infiltrarse en el tumor y ejercer sus funciones efectoras. Factores como la hipoxia, la presencia de fibroblastos asociados al cáncer y la secreción de exosomas por las células tumorales, contribuyen a crear un entorno que favorece la inmunosupresión y la resistencia a la inmunoterapia. Para superar estas barreras se están desarrollando nuevas generaciones de células T modificadas y combinaciones terapéuticas que potencian la eficacia de los CTL, incluso en los microambientes tumorales más adversos (65).

1.1.2.2 Linfocitos B

Los linfocitos B constituyen otra de las piedras angulares de la defensa inmunológica, siendo los principales responsables de la producción de anticuerpos y de la regulación de la inmunidad humoral. Estos linfocitos se originan en la médula ósea y poseen la capacidad distintiva de reconocer antígenos específicos a través de receptores presentes en su superficie. Ante la detección de un antígeno, los linfocitos B se activan y se diferencian en células plasmáticas, especializadas en la secreción de anticuerpos que neutralizan patógenos o señalan células infectadas para su eliminación por otras partes del sistema inmunitario. Además, una fracción de estos linfocitos B se convierte en células de memoria, capaces de recordar el antígeno y proporcionar una respuesta inmunitaria rápida y eficaz en futuros encuentros con el mismo patógeno. Esta capacidad de memoria inmunológica subraya la importancia de los linfocitos B en la protección duradera del organismo contra infecciones (1).

1.1.2.2.1 Desarrollo y maduración

El proceso de formación y desarrollo de las células B comienza en nichos especializados de la médula ósea, donde las células madre hematopoyéticas se diferencian en progenitores linfoides comunes. Un factor crucial en esta diferenciación es la inhibición de la señalización de Notch-1, que es fundamental para desviar a los progenitores hacia el linaje de células T. La supresión de esta vía permite que los progenitores linfoides progresen hacia el desarrollo de células B inmaduras (66).

Durante la diferenciación de las células B, ocurre un proceso de recombinación génica mediado por las enzimas RAG1 y RAG2, que reorganizan los segmentos génicos V, D y J para formar la cadena pesada (cadena H) del BCR. La cadena ligera (cadena L) se compone únicamente de los segmentos V y J. Este proceso da lugar a un extenso repertorio de inmunoglobulinas de membrana, permitiendo que cada célula B pueda reconocer hasta 5×10^{13} antígenos distintos. La exclusión alélica asegura que cada célula madura exprese un único tipo de BCR, lo que garantiza la especificidad antigénica de la respuesta inmunitaria (37).

El desarrollo de las células B inmaduras se organiza en cinco etapas diferenciadas por la expresión de diversos marcadores de superficie. En la primera etapa, denominada progenitor linfóide común, las células presentan el marcador B220+ junto con KIT-, CD19-, FLT3+, CD24low/-, CD43+ e IgM-. Durante la fase de célula pro-B temprana se observan los marcadores B220+, KIT+, CD10+, CD19+, CD24+, CD43+, FLT3- e IgM-. La transición a la fase de célula pro-B tardía se caracteriza por la expresión adicional de BP1 (37).

En las siguientes etapas, la célula B desarrolla un prerreceptor B compuesto por I μ y las cadenas ligeras sustitutas λ 5 y VpreB, lo que la convierte en una célula pre-B, marcada por B220+, CD19+, CD24+, CD25+ y CD43+. Finalmente, la célula B alcanza la etapa inmadura, expresando B220+, CD19+, CD24+, CD43- e IgM+, momento en el cual abandona la médula ósea y se dirige a los órganos linfoides secundarios, como el bazo, los nódulos linfáticos, los parches de Peyer, las amígdalas y el tejido mucoso, para continuar su diferenciación en células B transicionales (37).

En los órganos linfoides secundarios estas células B transicionales, bajo la influencia de moléculas como BAFF y APRIL, pueden diferenciarse en células B de la zona marginal o ingresar a los GC para convertirse en células B foliculares. Dependiendo de los estímulos antigénicos que reciben y del microambiente de citocinas, estas células se especializan en células secretoras de anticuerpos o células B de memoria, preparándose para desempeñar su función en la respuesta inmunitaria adaptativa (67).

1.1.2.2 El complejo receptor de células B

Con la abreviatura BCR se hace referencia a un complejo macromolecular clave en la superficie de las células B, formado por la combinación de inmunoglobulinas de tipo IgM o IgD con dos proteínas accesorias, Ig α (CD79a) e Ig β (CD79b). Estas inmunoglobulinas presentan una estructura básica monomérica, compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas H con un peso molecular aproximado de 65 kDa y dos cadenas L de 25 kDa. Cada cadena L se une a una cadena H mediante un puente disulfuro, mientras que las dos cadenas H están conectadas entre sí por al menos otro puente disulfuro. Estos monómeros de IgM o IgD forman la porción extracelular del BCR, que es necesaria para la unión específica al antígeno (37).

Además de los segmentos extracelulares, las inmunoglobulinas del BCR poseen dos segmentos adicionales, uno transmembranal y otro intracitoplasmático, derivados de la extensión de la porción carboxiterminal de las cadenas H. Los dominios V de las cadenas H y L, localizados en las porciones aminoterminales, constituyen los sitios activos responsables de la especificidad en la unión al determinante antigénico. Sin embargo, la región intracitoplasmática del BCR, que consta únicamente de tres aminoácidos (lisina-valina-lisina), es demasiado corta para llevar a cabo la señalización celular de manera efectiva. Por ello, el segmento transmembranal, con sus 25 aminoácidos, es imprescindible en la señalización al interactuar con enzimas tirosina quinasa cercanas, a su vez esenciales para la transducción de señales (37).

Durante la activación de las células B el BCR no actúa solo. Diversas moléculas accesorias como CR2 (CD21), CD19, CD45, CD38 y CD81 forman un complejo correceptor que amplifica significativamente la señalización inicial del BCR. Este complejo correceptor potencia la activación de las células B al facilitar la agregación del BCR y la subsecuente transducción de señales intracelulares, lo que resulta en la activación de cascadas de señalización que promueven la proliferación, diferenciación y respuesta efectiva de las células B frente al antígeno. Este proceso de activación es vital para la inmunidad adaptativa, ya que permite a las células B producir anticuerpos específicos contra los antígenos reconocidos, contribuyendo de manera decisiva a la neutralización de patógenos y la formación de memoria inmunológica (37).

1.1.2.2.3 Activación y diferenciación de los linfocitos B

La activación de los linfocitos B se inicia cuando estos reconocen y capturan su antígeno específico a través del receptor BCR. Este reconocimiento provoca la agregación de las moléculas del BCR y activa la familia de quinasas SRC, que fosforilan los motivos ITAM en las cadenas accesorias Ig α e Ig β . Este proceso desencadena la formación de un complejo macromolecular conocido como signalosoma, que incluye tirosina quinasas como Lyn, Fyn, Blk, Syk/ZAP70 y Bruton, además de proteínas adaptadoras como CD19 y BLNK, y enzimas de señalización como PLC γ 2 y PI3K. La activación de este signalosoma es crucial para iniciar una serie de cascadas de señalización que involucran quinasas adicionales, GTPasas y factores de transcripción como NF- κ B, Bcl6, NF-AT, FoxO, Jun y ATF-2, los cuales regulan la respuesta celular (37).

Tras la activación del BCR, los linfocitos B pueden seguir diferentes trayectorias dependiendo de la naturaleza del antígeno y de las señales adicionales recibidas, como las proporcionadas por CD40, IL-21R y BAFF-R. Algunos linfocitos B se diferencian rápidamente en células plasmáticas de vida corta, que secretan anticuerpos para neutralizar el antígeno, mientras que otros pueden convertirse en células B de memoria independientes del GC. Sin embargo, en el contexto del GC los linfocitos B entran en un proceso competitivo donde la interacción con células T colaboradoras es imprescindible para su supervivencia, proliferación y diferenciación (68).

Dentro del GC, las células B experimentan mutaciones somáticas que aumentan la afinidad de sus BCR por el antígeno. Las células que logran mutaciones beneficiosas reciben una mayor cantidad de ayuda por parte de las células T, lo que les permite diferenciarse en células plasmáticas de alta afinidad o en células B de memoria derivadas del GC. Este proceso es de gran relevancia para el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa más eficaz, ya que asegura que solo las células B con mayor afinidad por el antígeno persistan y se expandan (68).

Finalmente, la diferenciación de los linfocitos B culmina en la formación de células plasmáticas, encargadas de la producción masiva de anticuerpos, y de células B de memoria, que permanecen en el organismo listas para responder de manera rápida y eficaz ante futuras exposiciones al mismo antígeno. Estas dos poblaciones celulares, derivadas de la activación y diferenciación de los linfocitos B, garantizan la protección a largo plazo y la inmunidad duradera (68).

1.1.2.2.3.1 Linfocitos B de memoria

Las células B de memoria (MBC) son un importante componente del sistema inmunológico adaptativo, proporcionando una respuesta rápida y eficaz frente a la reexposición a un antígeno previamente encontrado. Originadas a partir de células B inmaduras durante una respuesta inmunitaria primaria, las MBC pueden mantenerse en un estado quiescente durante largos períodos, preparadas para activarse de inmediato cuando el antígeno reaparece. Estas células suelen expresar inmunoglobulinas de alta afinidad, resultado de procesos como la hipermutación somática y el cambio de isotipo, lo que les confiere una capacidad mejorada para reconocer y responder con precisión y eficiencia a los antígenos (68).

Dentro de la población de células B maduras, se distinguen tres subconjuntos principales: las células B foliculares, las células B de la zona marginal (MZ B) y las células B1. Las células B foliculares, que constituyen el subconjunto predominante, se encuentran en los folículos linfoides del bazo y de los ganglios linfáticos. Las células MZ B, situadas estratégicamente en el seno marginal del bazo, están particularmente bien adaptadas para interceptar patógenos presentes en la sangre y antígenos particulados. En contraste, las células B1 se localizan

predominantemente en las cavidades peritoneal y pleural, así como en tejidos mucosos, lo que les permite monitorear áreas corporales más expuestas a patógenos ambientales. Esta especialización en su ubicación permite que tanto las células B1 como las células MZ B respondan de manera rápida y eficaz a antígenos que no dependen de la ayuda de las células T, como ciertos componentes bacterianos. Por otro lado, las células B foliculares están mejor equipadas para enfrentar antígenos proteicos que requieren la activación conjunta de las células Th (69).

Las MBC constituyen una población heterogénea que puede expresar diferentes tipos de inmunoglobulinas en su superficie, como IgM, IgG, IgA o IgE, dependiendo de la naturaleza de la respuesta inmunitaria que las originó. Las MBC que retienen la expresión de IgM+ poseen una capacidad de respuesta más amplia y versátil frente a una mayor variedad de patógenos, actuando como una primera línea de defensa en caso de futuras infecciones. En contraste, aquellas MBC que han cambiado a isotipos como IgG o IgA están más especializadas, con una mayor afinidad por el antígeno, lo que les otorga una capacidad de respuesta más potente y específica. Además, existen subpoblaciones de MBC que expresan tanto IgM como IgD (IgM+IgD+), destacando en la respuesta inmune por su temprano desarrollo y su habilidad para reaccionar rápidamente ante la reexposición al antígeno (70).

1.1.2.2.3.2 Células plasmáticas

Las células plasmáticas son el resultado final de la diferenciación de los linfocitos B activados y desempeñan un papel destacado en la inmunidad humoral, una de las dos ramas principales del sistema inmunológico adaptativo. A diferencia de los linfocitos T, que intervienen en la respuesta celular, la inmunidad humoral se centra en la producción de anticuerpos que circulan por la sangre y otros fluidos corporales. Estos anticuerpos neutralizan patógenos como bacterias y virus, marcándolos para su destrucción por otros componentes del sistema inmunológico (69).

La formación de células plasmáticas comienza con la activación de los linfocitos B tras el reconocimiento de un antígeno específico a través de su BCR. Una vez activados, los linfocitos B proliferan y se diferencian en plasmablastos, células que inician la producción de anticuerpos mientras aún conservan la capacidad de proliferar. Estos plasmablastos son responsables de la producción inicial de anticuerpos durante la respuesta inmunitaria primaria, especialmente en la fase extrafolicular, donde se generan anticuerpos de afinidad moderada en respuesta rápida a la presencia de antígenos. Los plasmablastos suelen expresar marcadores como CD19, CD38, CD27 y, en algunos casos, CD138, aunque la expresión de CD138 puede ser variable en esta etapa (69).

A medida que avanza la respuesta inmunitaria, algunos plasmablastos migran hacia la médula ósea, los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides, donde completan su diferenciación en células plasmáticas de larga vida. Estas células plasmáticas maduras, altamente especializadas, ya no proliferan, pero destacan por su capacidad para producir grandes cantidades de anticuerpos durante períodos prolongados. Esta capacidad es esencial para mantener la inmunidad a largo plazo y proteger al organismo en futuras exposiciones al mismo patógeno. Las células plasmáticas maduras se distinguen de los plasmablastos por su alta expresión de CD138 y la disminución o ausencia de CD19 y CD20, marcadores que caracterizan su estado final de diferenciación (69).

La transición de plasmablastos a células plasmáticas está cuidadosamente regulada por una serie de factores transcripcionales que reprograman la expresión génica. Uno de ellos es BLIMP1, que impulsa la diferenciación hacia células plasmáticas al activar genes esenciales para

la producción de anticuerpos y al suprimir aquellos que favorecen la proliferación celular. Por su parte, factores como XBP1) e IRF4 se significan en la expansión del retículo endoplásmico, lo que permite a las células plasmáticas mantener una elevada tasa de síntesis de anticuerpos. Estos factores trabajan de manera coordinada para asegurar que las células plasmáticas funcionen de manera óptima en la respuesta inmunológica (71).

Además de intervenir en la respuesta inmune inicial, las células plasmáticas participan en la memoria inmunológica. Las células plasmáticas de larga vida, que residen en la médula ósea, pueden persistir durante años, secretando anticuerpos específicos que protegen al organismo contra patógenos previamente encontrados. Este proceso es clave en la efectividad de las vacunas, que buscan generar una población duradera de células plasmáticas y células B de memoria para proporcionar una protección a largo plazo contra enfermedades infecciosas.

1.1.2.2.3.3 Linfocitos B reguladores

Las células B reguladoras (Breg) tienen un papel determinante en la regulación del sistema inmunitario, especialmente en la modulación de la inflamación y el mantenimiento de la tolerancia inmunológica. A diferencia de las células B convencionales, que se enfocan en la producción de anticuerpos, las Breg son conocidas por su capacidad para suprimir respuestas inmunitarias excesivas y prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes y cánceres. Este efecto inmunosupresor se logra principalmente a través de la secreción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10, TGF- β e IL-35, junto con la expresión de moléculas como PD-L1 y enzimas que modulan el entorno inmunológico, como CD39 y CD73 (72).

La diversidad de subtipos de Breg en humanos y modelos animales refleja su heterogeneidad funcional. Así, las células B10 destacan por su capacidad para liberar grandes cantidades de IL-10. Otro subgrupo importante, las células B1a, también secretan IL-10 y desempeñan un papel crucial en la producción de anticuerpos naturales de manera timo-independiente. Ambas poblaciones son fundamentales en la modulación de la inflamación, particularmente en enfermedades autoinmunes (72).

En el contexto del cáncer, las Breg desempeñan un rol complejo con efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. Por un lado, pueden limitar la inflamación crónica que favorece la progresión tumoral, controlando la proliferación excesiva de células inmunitarias que podrían dañar tejidos sanos y contribuir al desarrollo del cáncer. Sin embargo, también pueden promover la inmunosupresión del microambiente tumoral, facilitando el escape de las células cancerosas del control inmunitario. Este último efecto se logra mediante la inhibición de la actividad de los CTL y otros efectores inmunitarios, a través de la secreción de IL-10 y TGF- β y la expresión de PD-L1 (73).

Las Breg también juegan un papel significativo en las enfermedades autoinmunes. La disminución en la frecuencia o funcionalidad de estas células se ha asociado con la exacerbación de enfermedades como esclerosis múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. En estos casos, la producción de IL-10 por las Breg y su influencia sobre la diferenciación de Treg son fundamentales para mantener el equilibrio inmunológico y prevenir la autoinmunidad (74).

En el campo de las alergias, las Breg también son cruciales para la inducción de la tolerancia inmunológica. Estudios recientes han demostrado que la inducción de Breg puede reducir la inflamación alérgica y mejorar la respuesta a la inmunoterapia con alérgenos. Por ejemplo, las Breg específicas para antígenos pueden inducir la producción de IgG4, un anticuerpo con

propiedades antiinflamatorias, y suprimir la respuesta de células T efectoras, lo que resulta en una disminución de los síntomas alérgicos (72).

1.2 Inmunología del trasplante

La National Institutes of Health (NIH), principal agencia del Gobierno de los Estados Unidos responsable de la investigación médica y biomédica, define el trasplante como un procedimiento quirúrgico en el que se transfiere un tejido u órgano de un área del cuerpo de una persona a otra área, o de una persona (el donante) a otra persona (el receptor) (75). Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (WHO) define el trasplante como la transferencia (injerto) de células, tejidos u órganos humanos de un donante a un receptor con el objetivo de restaurar funciones en el cuerpo (76).

El sistema inmunitario, gracias a su capacidad para discernir entre lo propio y lo ajeno, desempeña un papel fundamental en la defensa del organismo. Esto permite responder eficazmente ante cualquier antígeno externo, protegiendo al cuerpo de amenazas como bacterias, virus o sustancias extrañas, al tiempo que evita activarse contra sus propios tejidos.

No obstante, esta capacidad de discriminación se convierte en un desafío significativo en el contexto de los trasplantes. En un procedimiento de trasplante, el sistema inmunitario del receptor puede identificar al injerto (o, hablando con más propiedad, aloinjerto, por provenir de un donante distinto al receptor) como un elemento extraño debido a las diferencias genéticas entre las proteínas del donante y las propias del receptor. Estas diferencias polimórficas pueden desencadenar una respuesta inmunitaria contra el trasplante, dando lugar al fenómeno conocido como rechazo.

Para contrarrestar el riesgo de rechazo se emplean estrategias inmunosupresoras que implican el uso de medicamentos para inhibir la actividad del sistema inmunológico. Sin embargo, encontrar el equilibrio adecuado entre suprimir la respuesta inmunitaria lo suficiente como para prevenir el rechazo y mantener la capacidad de combatir infecciones es un desafío constante en el manejo de la inmunología del trasplante.

La identificación precisa de antígenos compatibles entre el donante y el receptor, así como la monitorización continua de la función del injerto y la respuesta inmunitaria del receptor, son aspectos cruciales para maximizar las posibilidades de éxito en los trasplantes (77).

1.2.1 El complejo mayor de histocompatibilidad

El MHC constituye una región génica que comprende un conjunto altamente polimórfico de genes. Estos genes codifican proteínas esenciales que se expresan en la superficie celular y desempeñan un papel crucial en el sistema inmunitario adaptativo, siendo fundamentales para el éxito o rechazo de un trasplante. En humanos, este es el llamado sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) y está situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Con una extensión de 3600 kb, el HLA codifica proteínas involucradas en el procesamiento antigénico y la presentación de péptidos a los linfocitos T (78).

El sistema HLA se divide en tres regiones: I, II y III. La región I alberga los genes HLA-A, -B y -C, los cuales codifican las cadenas H de las moléculas de clase I. En la región II, encontramos subregiones que contienen genes A y B, responsables de codificar las cadenas α y β que conformarán las moléculas HLA-DR, -DQ y -DP. Es importante señalar que la región III no está

involucrada en la codificación de moléculas HLA, sino que incluye genes que forman parte del sistema del complemento, como C2, C4 y el factor B9, así como TNF y el gen de la 21-hidroxilasa (79).

1.2.1.1 Genes y moléculas HLA de clase I

Los genes del complejo HLA-I constan por lo general de 8 exones precedidos por un péptido señal de 3,5 kb. Dicho gen se transcribe hacia un ARNm de 1,6 Kb que traducirá una proteína de aproximadamente 340 aminoácidos. La función de los exones 2, 3 y 4 es la codificación de las regiones extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$, encontrándose las regiones más polimórficas entre los aminoácidos 60-100 de $\alpha 1$ y 150-200 de $\alpha 2$. El exón 5 es responsable de la región transmembrana, mientras que 6, 7 y 8 se encargan de la región citoplasmática (79).

Las moléculas HLA-I están formadas por una cadena pesada α (45 kDa) codificada por el locus HLA y una cadena ligera codificada en el cromosoma 15 conocida como $\beta 2$ -microglobulina, de 12 kDa, que se une al dominio $\alpha 3$ de la cadena pesada de forma no covalente. Las cadenas α son glicoproteínas de membrana de tipo I, localizándose la mayor cantidad de polimorfismos entre las regiones $\alpha 1$ y $\alpha 2$, mientras que $\alpha 3$ es menos variable y presenta el sitio de unión al CD8 de los linfocitos T. La $\beta 2$ -microglobulina, por el contrario, es una proteína no polimórfica cuya función principal es actuar como estabilizador, permitiendo a las moléculas HLA alcanzar la conformación adecuada. De esta forma, las moléculas de HLA-I completas forman un heterotrímero entre cadena α , $\beta 2$ -microglobulina y un péptido antigénico unido (79).

Las moléculas HLA-I se expresan en la práctica totalidad de las células nucleadas del organismo, con niveles variables entre los diferentes tejidos, al estar influenciada su expresión por diferentes factores como linfoquinas y citoquinas (79).

1.2.1.2 Genes y moléculas HLA de clase II

El complejo génico HLA-II se divide en las subregiones HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. Las subregiones HLA-DQ y HLA-DP presentan 2 genes codificantes tanto para la cadena α como para la cadena β , permitiendo diferenciar entre DQA1-DQA2, DQB1-DQB2, DPA1-DPA2 y DPB1-DPB2. La subregión HLA-DR, por el contrario, presenta un solo gen para la cadena α (HLA-DRA), cinco genes para la cadena B (HLA-DRB1-DRB5) y 4 pseudogenes (HLA-DRB6-DRB9) (79).

Las moléculas HLA-II son glicoproteínas de membrana tipo I constituidas por una cadena α (31-34 kDa) y una cadena β (26-29 kDa) que se unen de forma no covalente formando un heterodímero. Ambas cadenas están conformadas por una región citoplasmática de entre 12 y 15 aminoácidos, una región transmembrana de 5 aminoácidos y una citoplasmática que refiere dos dominios, cada uno de 90-100 aminoácidos. Aquellos dominios próximos a la membrana ($\alpha 2$ y $\beta 2$) muestran una estructura del tipo de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las regiones aminoterminal $\alpha 1$ y $\beta 1$, ricas en residuos polimórficos, interaccionan para formar una hendidura peptídica con extremos abiertos que permite la presentación de antígenos de mayor tamaño que las moléculas HLA de clase I (Figura 3) (80).

A pesar de que las moléculas HLA-II se encuentran en menor cantidad de tejidos en comparación con las de clase I, muestran una mayor sensibilidad a la inducción por citoquinas. Estas moléculas se expresan de manera constitutiva en la superficie de linfocitos B, macrófagos y DC, y también se encuentran presentes en ciertos epitelios ductales, endotelios vasculares y en el glomérulo renal (79).

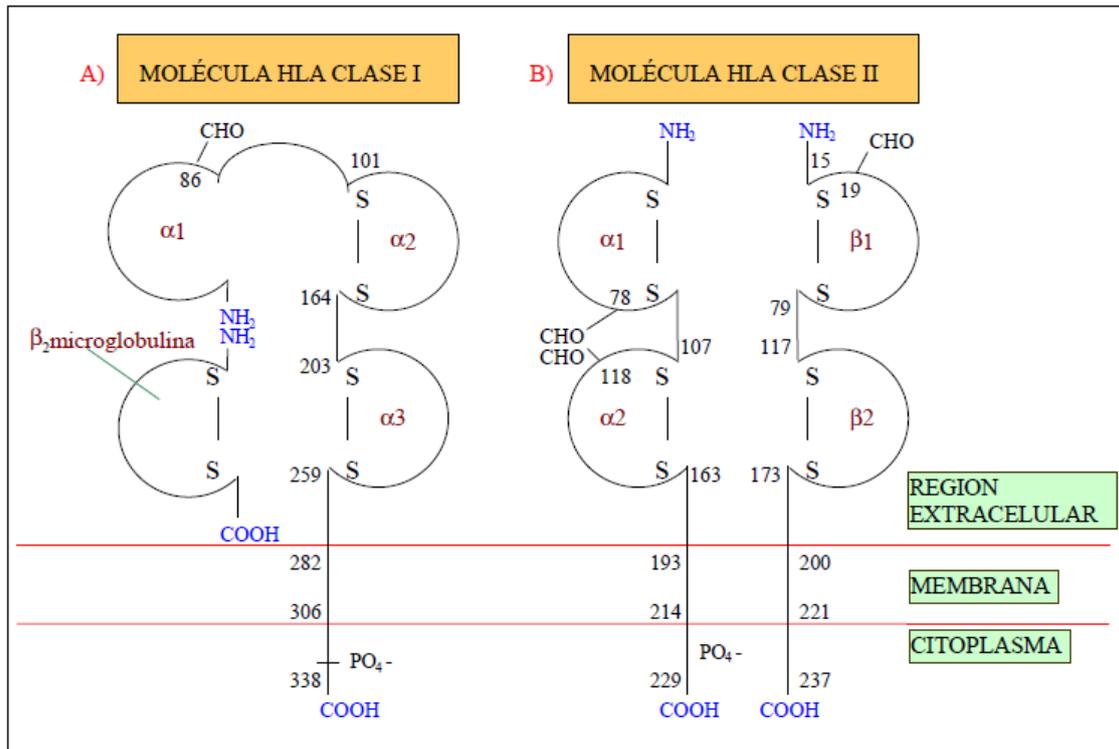


Figura 3. Representación esquemática de las moléculas HLA-I y HLA-II. Extraída de (79).

1.2.2 Anticuerpos anti-HLA

En principio, debido a los mecanismos de autotolerancia que regulan el sistema inmunitario, un individuo no debería desarrollar anticuerpos contra moléculas HLA propias. Sin embargo, esta situación cambia tras la exposición a células provenientes de otro individuo con moléculas HLA diferentes, las cuales son reconocidas como ajenas por el organismo. En consecuencia, se generan anticuerpos contra estas moléculas en eventos tales como el embarazo, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes, dando lugar a lo que se conoce como aloinmunización anti-HLA (81).

El nivel de aloinmunización producido es diferente en función del estímulo sensibilizante ya que, mientras que las transfusiones sanguíneas tienen un efecto más limitado, los anticuerpos generados como consecuencia del embarazo son fruto de una respuesta inmune prolongada y completamente desarrollada frente a un número limitado de antígenos extraños (fetales heredados del padre). Por lo tanto, y al igual que ocurre en el caso de los trasplantes, dichos anticuerpos son de alta afinidad y persisten un largo periodo de tiempo (Figura 4) (79).

En la actualidad, la sensibilización sigue siendo una de las principales barreras para el éxito de los trasplantes. Los pacientes que presentan anticuerpos específicos de donante (DSA) experimentan un aumento significativo en el riesgo de diversos tipos de rechazo, como el rechazo hiperagudo, el rechazo agudo acelerado y el rechazo mediado por anticuerpos (AMR), así como complicaciones a corto y largo plazo que afectan la funcionalidad del injerto.

Como resultado, no todos los individuos tienen la misma probabilidad de ser candidatos para un trasplante, ya que aquellos con una mayor tasa de sensibilización a anticuerpos enfrentan mayores desafíos para encontrar un donante compatible. En este contexto, se introdujo el término PRA (panel reactivo de anticuerpos), que hace referencia a los anticuerpos presentes en un suero evaluado que reaccionan frente a uno o varios de los numerosos antígenos conocidos en un panel de células o antígenos HLA purificados. Este indicador proporciona

información crucial sobre la probabilidad de encontrar un donante compatible y ayuda a guiar las decisiones clínicas en el proceso de trasplante (82).

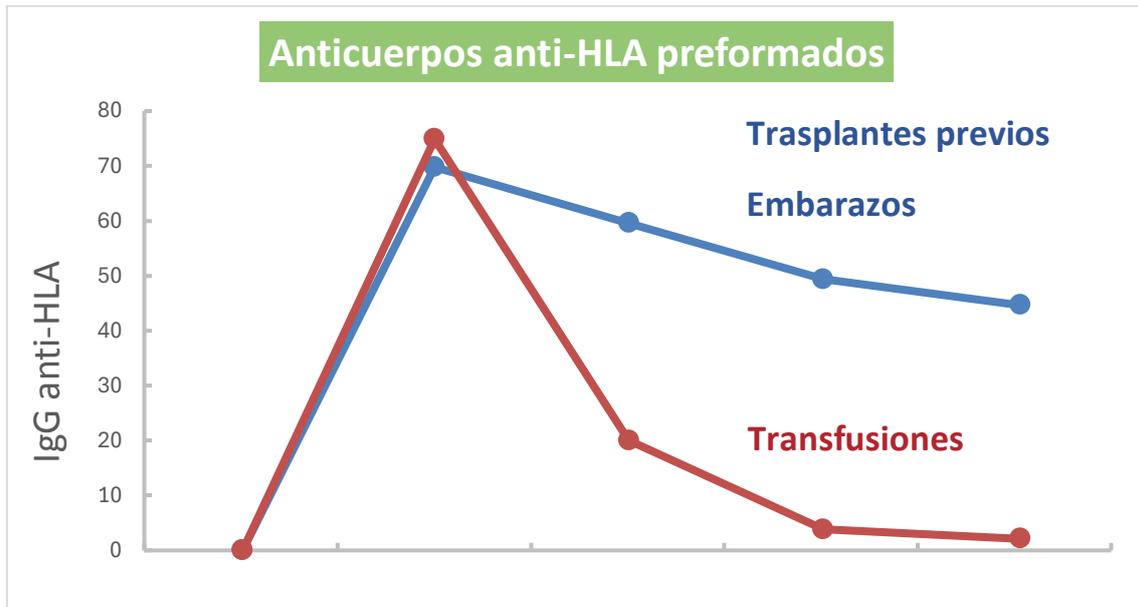


Figura 4. Cinética de producción de anticuerpos anti-HLA en función del evento sensibilizante. Extraída y modificada de (79).

El PRA ha sido la métrica oficial para evaluar el nivel de sensibilización de un paciente desde que se estableció la conexión entre los anticuerpos DSA y el rechazo hiperagudo (83). En sus inicios, este término se refería exclusivamente al porcentaje del panel al que el suero testado mostraba reactividad.

Gracias al conocimiento detallado de las frecuencias alélicas a nivel poblacional, se ha logrado una recalibración del PRA. Este avance ha permitido asignar a cada antígeno HLA una ponderación basada en su prevalencia en la población específica, lo que ha dado lugar al desarrollo del PARA calculado (cPRA). Este enfoque recalculado resulta más preciso y efectivo para estimar la probabilidad de compatibilidad entre un paciente y un donante dentro de la población de referencia. En términos prácticos, un paciente con un cPRA del 98% tiene un 98% de probabilidad de presentar anticuerpos preformados frente a un donante seleccionado al azar (84).

No obstante, aunque la presencia de DSA en un potencial receptor nunca es una noticia alentadora, es crucial destacar que la relevancia clínica de estos anticuerpos puede variar significativamente. Dos factores fundamentales que influyen en dicha relevancia son la intensidad media de fluorescencia del anticuerpo (MFI) y su capacidad para fijar complemento (85).

Los anticuerpos anti-HLA con una MFI elevada representan un número sustancial de moléculas IgG capaces de unirse a antígenos cercanos, formando complejos hexámeros que pueden fijar complemento de manera más eficiente (86).

Sin embargo, es importante señalar que los DSA que no fijan complemento también pueden tener un impacto patológico al reclutar células del sistema inmunitario innato (como células NK, macrófagos y neutrófilos) a través de su fracción Fc, induciendo citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Además, estos DSA no fijadores de complemento pueden ejercer efectos directos y pleiotrópicos, desencadenando daño tisular, reclutamiento celular y

proliferación endotelial. Estos últimos mecanismos desempeñan un papel crucial no solo en el rechazo agudo mediado por anticuerpos sin fijación de complemento, sino también en el rechazo crónico, así como en la aparición de vasculopatías y glomerulopatías asociadas al trasplante (Figura 5) (85).

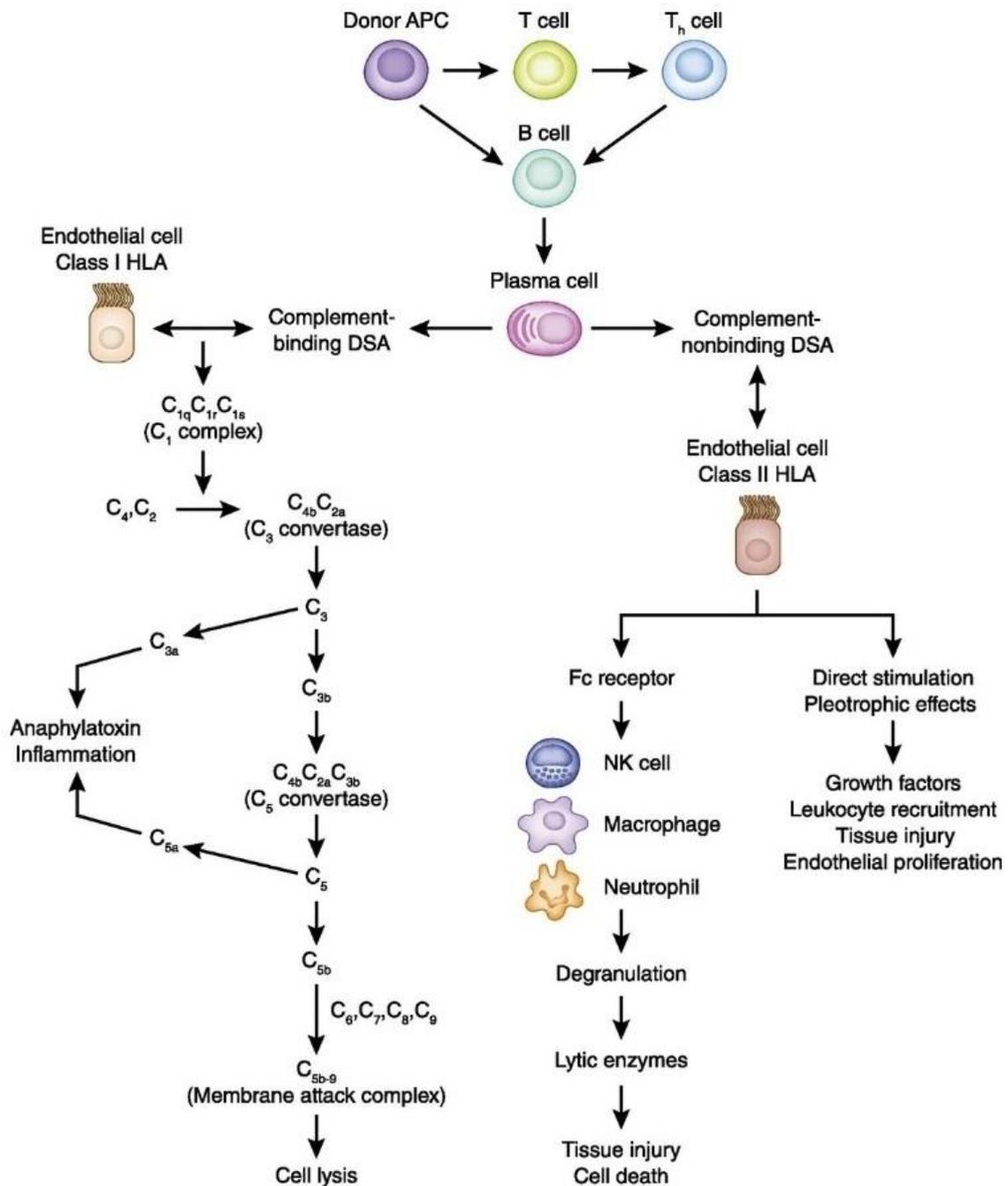


Figura 5. Mecanismo de actuación de los DSA en función de presentar o no capacidad fijadora de complemento. Extraída de (85).

En este sentido, cobran especial importancia las pruebas cruzadas pretrasplante, tanto virtuales como clásicas, para la selección definitiva del receptor más idóneo del injerto renal. Respecto a las pruebas cruzadas (*crossmatch*) virtuales (VXM) se han desarrollado diferentes estrategias a lo largo de los años, a partir de la implementación de los distintos avances tecnológicos. Actualmente, no sólo se tienen en cuenta la detección de un mayor número de anticuerpos anti-HLA, sino también su funcionalidad y especialmente, en el caso de los pacientes

hiperinmunizados, estrategias como el Programa de Acceso al Trasplante de Pacientes Hiperinmunizados (PATHI) de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) (87), o de *delisting* personalizadas para estos pacientes en una segunda línea de actuación tras tiempo prolongado en el PATHI (88,89).

1.2.3 Reconocimiento del aloantígeno

El trasplante alogénico, un procedimiento en el cual se transfieren células, tejidos u órganos de un donante a un receptor genéticamente distinto, plantea desafíos inmunológicos significativos debido a la existencia de aloantígenos. Estos aloantígenos son moléculas presentes en las células del donante que difieren genéticamente de las del receptor. Dado que el sistema inmunológico está inherentemente programado para identificar y combatir sustancias extrañas, el reconocimiento de aloantígenos desencadena respuestas inmunológicas más intensas y complejas en comparación con las provocadas por antígenos convencionales.

En este contexto, las células APC desempeñan un papel fundamental al tener fragmentos de aloantígenos en su superficie, lo que activa a los linfocitos T del receptor. Esta interacción provoca una respuesta inmunológica acentuada, ya que el sistema inmunológico del receptor percibe las células del donante como elementos extraños y potencialmente amenazantes. La respuesta inmunológica amplificada ante los aloantígenos conlleva el riesgo de rechazo del trasplante, donde el sistema inmunológico del receptor ataca activamente y destruye las células o tejidos trasplantados.

1.2.3.1 Vías de reconocimiento del aloantígeno

El reconocimiento de los aloantígenos tiene lugar por medio de tres vías: directa, indirecta y semidirecta.

En el reconocimiento directo, las células T policlonales del huésped identifican, a través de sus TCR, MHC alogénicos presentes en los leucocitos del donante, prescindiendo de la participación de mecanismos de presentación antigénica o coestimulación. Este proceso es esencial en las fases iniciales del reconocimiento de antígenos alogénicos y contribuye significativamente al rechazo celular temprano, ya que las respuestas generadas por esta vía son intensas debido a la gran cantidad de linfocitos T capaces de identificar aloantígenos (90).

En la vía indirecta, las moléculas MHC alogénicas y otros aloantígenos del donante son procesados y presentados por las APC del receptor. Este proceso es análogo al mecanismo normal de estimulación de células T mediante antígenos convencionales, es decir, mediante péptidos procesados asociados con las propias moléculas MHC-II del receptor. Los aloantígenos liberados por el injerto suelen considerarse como antígenos exógenos por las APC del receptor, resultando en una predominancia de células Th que reconocen péptidos alogénicos unidos a las moléculas MHC-II propias (91).

Con el paso del tiempo, la relevancia y la intensidad de la vía directa tienden a disminuir, dado que el número de leucocitos del donante también decrece. En este escenario, la vía indirecta adquiere mayor relevancia, pudiendo contribuir de manera significativa al daño crónico a largo plazo. Esta transición evidencia una adaptación del sistema inmunológico a la disminución gradual de células del donante.

Los dos procesos descritos anteriormente pueden converger en lo que se conoce como la vía semidirecta, donde las moléculas MHC-I y/o -II del donante son captadas y presentadas por las APC del receptor. Esta captación puede ocurrir de dos maneras principales. Una de ellas implica

la transferencia de la membrana plasmática y el citoplasma de las células dendríticas o endoteliales del donante a las APC del receptor a través del contacto célula-célula. La otra forma implica la captación de exosomas del donante que llevan consigo estas moléculas MHC (92).

La transferencia de moléculas MHC y complejos peptídicos mediante esta vía permite a las APC del receptor presentar simultáneamente péptidos específicos del donante a los linfocitos T CD4+ a través del MHC-II, mientras estimulan a los linfocitos T citotóxicos CD8+ mediante su MHC-I. Este proceso representa una conexión única entre las vías directa e indirecta, brindando una capacidad adicional para la presentación de antígenos y contribuyendo a la complejidad del reconocimiento inmunológico en el contexto de los trasplantes alogénicos (93).

1.2.3.2 Importancia de la coestimulación en la respuesta a aloantígenos

La activación completa y el desarrollo de la respuesta inmunitaria por parte de los linfocitos T en respuesta a aloantígenos del donante requieren la combinación de dos señales independientes pero complementarias. La primera de estas señales se produce mediante la interacción del complejo TCR/CD3 con el péptido presentado en el MHC de una APC (94). La segunda señal necesaria es una activación positiva independiente del antígeno, generada a partir de la interacción de dos moléculas coestimuladoras expresadas en la superficie del linfocito T y la APC. Aunque estas moléculas coestimuladoras no pueden activar al linfocito T por sí solas, permiten incrementar la señal generada por la interacción del complejo TCR/CD3 (80).

Existen dos grandes familias de moléculas coestimuladoras: la superfamilia CD28:B7 y la superfamilia del TNF. Estas interacciones coestimuladoras son cruciales para garantizar una respuesta inmunológica apropiada y equilibrada, evitando respuestas inadecuadas o desreguladas. La integración de estas señales provee una respuesta inmunitaria robusta y específica frente a los aloantígenos, desempeñando un papel fundamental en la regulación de la tolerancia y el rechazo en el contexto de trasplantes alogénicos.

1.2.3.2.1 Superfamilia CD28:B7

El complejo CD28 desempeña un papel fundamental en la activación de las células T. Aunque los receptores TCR son cruciales para el reconocimiento de antígenos, por sí solos no son suficientes para activar completamente las células T. Este hallazgo llevó al descubrimiento de las señales coestimuladoras en la década de 1980, cuando se demostró que la señalización a través de CD28, juntamente con la activación del TCR, es necesaria para evitar la anergia y promover la activación total de las células T (95).

CD28 se expresa de manera constitutiva en las células T y se une a los ligandos CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) en las APC. La interacción CD28 no solo amplifica la señalización del TCR, sino que también inicia vías de señalización propias que regulan la producción de citoquinas y la supervivencia celular, desempeñando un papel crítico en la respuesta inmune. Esta capacidad de activación de las células T ha propiciado, asimismo, la investigación de CD28 como un objetivo en terapias antitumorales (96).

Por otro lado, CTLA-4, un receptor homólogo a CD28, compite con este por los ligandos CD80 y CD86, pero con una afinidad mucho mayor. Esta competencia conduce a la inhibición de la proliferación de células T, actuando como un mecanismo de control para evitar una respuesta inmunitaria excesiva. La dinámica entre CD28 y CTLA-4 ilustra cómo las señales coestimuladoras pueden tanto activar como inhibir la respuesta inmune, dependiendo del contexto y la etapa de la respuesta (Figura 6) (96).

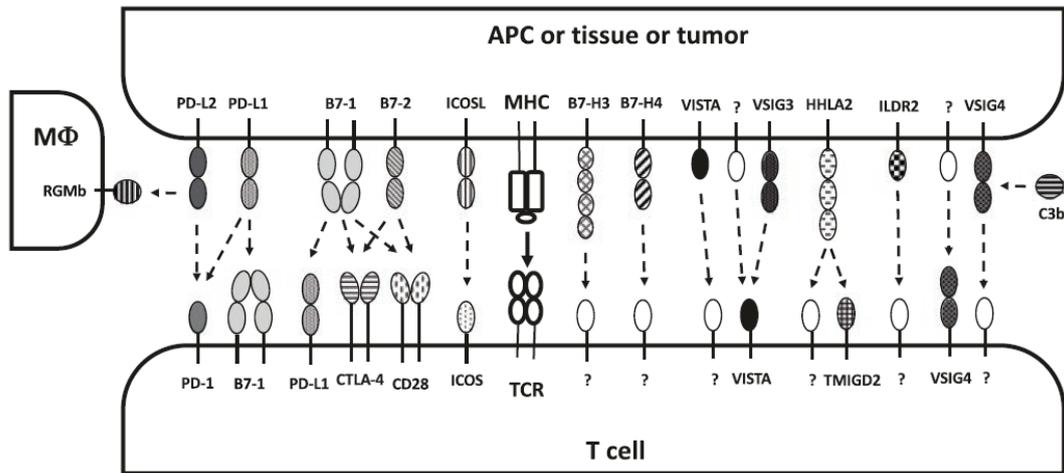


Figura 6. Representación gráfica de las diferentes interacciones coestimuladoras e inhibitoras en la familia CD28:B7. Extraída de (96).

En humanos, el receptor CD28 está compuesto por cuatro exones que codifican 220 aminoácidos. Este receptor, que se expresa en la superficie celular, está glucosilado y forma homodímeros mediante enlaces disulfuro. Los distintos miembros de la superfamilia CD28 comparten una serie de características estructurales comunes, como dominios de inmunoglobulina del tipo V-set, unidos a dominios transmembrana y dominios citoplasmáticos que contienen motivos de señalización (96).

Los ligandos de CD28, CD80 y CD86 también pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y cuentan en su estructura con dominios de tipo V-set y C1-set. La interacción entre CD28 y sus ligandos se produce a través del motivo MYPPPY presente en los dominios V-set del receptor (97). Estudios de cristalografía han revelado que tanto CD28 como CTLA-4 poseen bucles CDR3 muy similares, lo que explica sus afinidades por ligandos comunes, aunque muestran diferencias en su especificidad y orientación de unión (98).

A nivel de oligomerización, se ha observado que CD80 se encuentra formando dímeros en la superficie celular, mientras que CD86 se presenta como monómero. Esta diferencia en la estructura de oligómeros afecta la capacidad de unión de estos ligandos a CD28 y CTLA-4. CD28 tiende a unirse a ligandos monoméricos como CD86, mientras que CTLA-4 tiene preferencia por ligandos diméricos como CD80. Así, la proporción de CD80 y CD86 en sus formas monoméricas o oligoméricas puede regular la señalización de las células T al influir en la afinidad de estas interacciones (99).

1.2.3.2.2 Superfamilias TNF-TNFR

Las superfamilias de citocinas del factor de necrosis tumoral y sus receptores específicos, abreviadas respectivamente como TNFSF y TNFRSF, juegan un papel esencial en la regulación de la función inmunitaria y en el desarrollo de diversas enfermedades. Estas interacciones activan vías de señalización que controlan procesos clave como la supervivencia, muerte y diferenciación celular. En particular, las moléculas de TNFSF, producidas por células inmunitarias, se unen a receptores específicos en la superficie de las células T, tales como 4-1BB, CD27, CD30, DR3, GITR, HVEM, OX40 y TNFR2. Estas interacciones desencadenan señales de activación que dependen en gran medida del reconocimiento antigénico, siendo cruciales para la activación, expansión clonal y diferenciación de las células T, destacando su función como receptores y ligandos coestimuladores en la respuesta inmunitaria (96).

Un elemento clave en la activación de las células T vírgenes es la interacción que estas mantienen con las DC en los órganos linfoides secundarios. Este proceso es orquestado por señales a través del TCR y el receptor coestimulador CD28, los cuales regulan la expresión de los receptores de TNFRSF en las células T. Tras el reconocimiento de microbios, las DC se activan a través de receptores de reconocimiento de patrones, lo que induce un aumento en la expresión de moléculas TNFSF, como 4-1BBL, CD70, CD30L, TL1A, GITRL, LIGHT, OX40L y TNF- α , así como del MHC y proteínas B7 (Figura 7). La interacción específica entre las células T y las DC, mediada por las moléculas TNF-TNFR, proporciona señales coestimuladoras adicionales que promueven la diferenciación de las células T vírgenes en células T efectoras y de memoria, además de favorecer la supervivencia de estas células en la periferia (96).

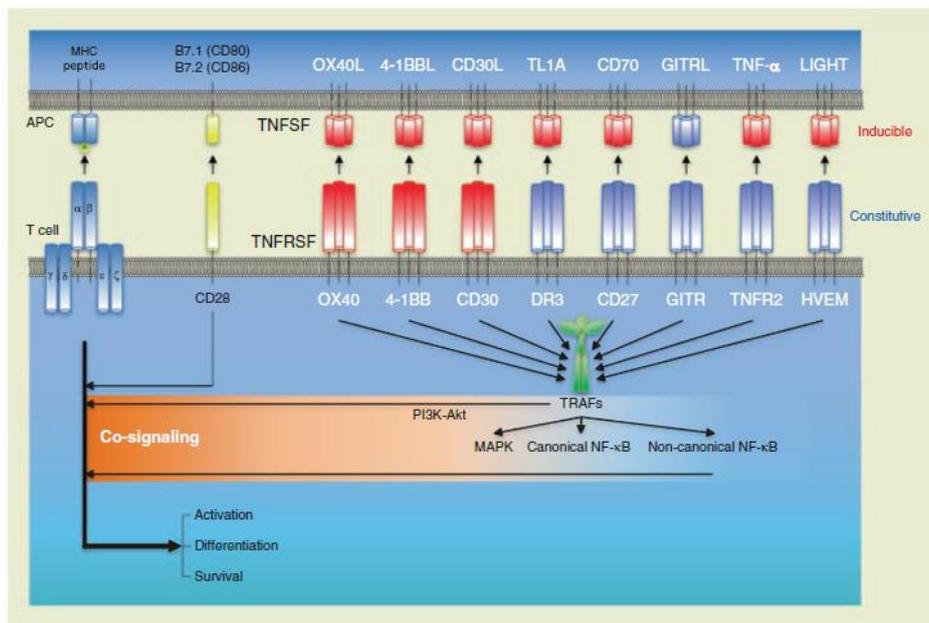


Figura 7. Representación gráfica de las moléculas coestimuladoras pertenientes a las superfamilias TNF-TNFR. Extraída de (96).

La señalización en las células T, regulada por la familia de moléculas coestimuladoras TNF-TNFR, comienza cuando el complejo TCR/CD3 reconoce los antígenos presentados por las moléculas MHC-I o MHC-II de las APC. Este reconocimiento inicial representa el primer paso en la activación de las células T. A continuación, se genera una señal coestimuladora adicional cuando el receptor CD28 en la célula T se une a sus ligandos, CD80 (B7-1) y/o CD86 (B7-2), presentes en la APC (96).

Después de esta activación primaria, las moléculas de TNFSF en las APC se unen a las de TNFRSF en las células T, provocando la trimerización de estos receptores. Esto recluta factores asociados al receptor TNF (TRAF) en las regiones citoplasmáticas de los receptores, activando así las vías de señalización del NF- κ B en sus formas canónica y no canónica, junto con la vía de las quinasas activadas por mitógenos. La interacción entre las moléculas de ambas superfamilias refuerza estas rutas de señalización coestimuladora, que son esenciales para la activación, diferenciación y supervivencia de las células T a lo largo de todas las fases de la respuesta inmune (96).

1.2.3.2.2.1 Ligandos y receptores de la superfamilia del TNF

En la superfamilia TNFSF, los ligandos coestimuladores son proteínas transmembrana de tipo II. Estas proteínas presentan un dominio de homología TNF en su extremo C-terminal, que es clave

para la interacción con los receptores específicos en la superficie de las células T. En las APC, los ligandos TNF se ensamblan en trímeros. Estos trímeros se unen a trímeros correspondientes en los receptores TNFR de las células T, formando un complejo hexamérico en la interfaz célula T-APC (100). Los ligandos de TNFSF pueden encontrarse en la membrana celular o liberarse como trímeros solubles después de un procesamiento proteolítico en la región del tallo. Los TNF que permanecen en la membrana son esenciales para inducir señales que regulan procesos como la producción de citocinas proinflamatorias y la maduración celular (96).

Por su parte, los receptores TNFR son proteínas transmembrana de tipo I, con el extremo N-terminal en el exterior y el extremo C-terminal en el interior de la célula. Estos receptores cuentan con entre tres y seis dominios CDR en su región extracelular (100). La unión de los trímeros de TNF a estos dominios CDR provoca la agregación de los receptores TNFR en la membrana de las células T, lo que desencadena cascadas de señalización coestimuladora en las células T tras el reconocimiento antigénico. La superfamilia TNFRSF se divide en tres grupos según sus dominios citoplasmáticos: los que se asocian con factores relacionados con el TRAF, como 4-1BB, CD27, CD30, DR3, GITR, HVEM, OX40 y TNFR2; aquellos con un dominio de muerte, como DR3; y los receptores *decoy* que carecen de un dominio funcional en el citoplasma, como DcR3. La interacción entre los ligandos TNF y los TNFR en las células T activa la señalización *forward* mediada por TRAF, contribuyendo a la activación de rutas de coseñalización en células T previamente sensibilizadas por antígenos. Además, en algunos casos, los dominios extracelulares de los receptores TNFR unidos a la membrana pueden ser escindidos, generando formas solubles del receptor (Figura 8) (96).

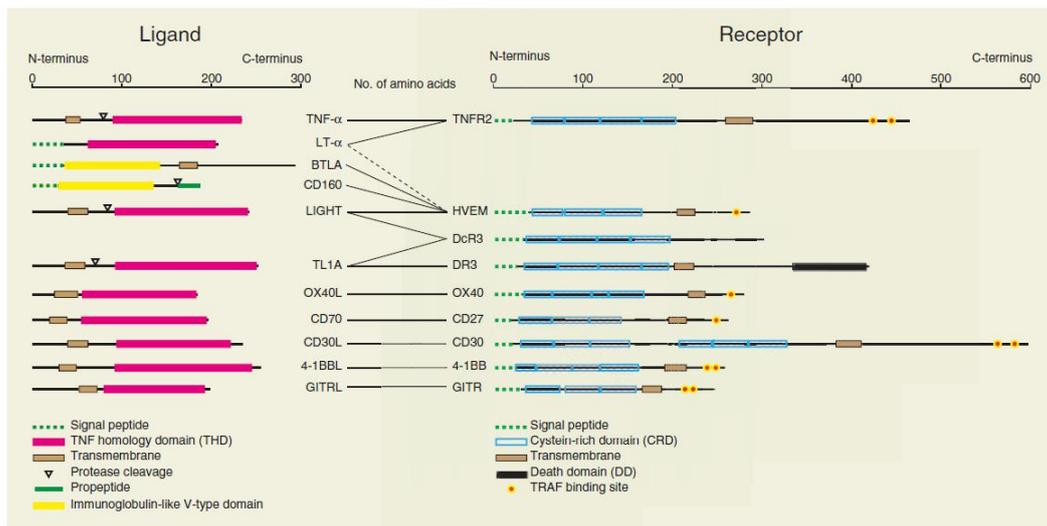


Figura 8. Representación esquemática de los ligandos y receptores de TNFSF. Extraída de (96).

1.2.4 Mecanismo y tipos de rechazo

El trasplante puede clasificarse dentro de cuatro categorías principales. El autotrasplante (o trasplante autólogo) implica la extracción de un injerto de una parte del cuerpo del propio individuo para ser implantado en otra ubicación del mismo cuerpo. El isotrasplante se refiere a la transferencia de un injerto proveniente de un individuo genéticamente idéntico al receptor, como en el caso de gemelos monocigóticos. El alotrasplante se realiza cuando el injerto proviene de un individuo genéticamente diferente, pero dentro de la misma especie. Finalmente, el xenotrasplante consiste en la obtención del injerto de una especie diferente a la del receptor, lo que implica una transferencia entre especies.

En el caso del alotrasplante, las diferencias genéticas entre el receptor y el donante pueden provocar complicaciones que llevan al rechazo del injerto, ya que el sistema inmune del receptor lo reconoce como un cuerpo extraño. Este rechazo se clasifica en tres tipos según el tiempo de aparición del daño al injerto: rechazo hiperagudo, que ocurre inmediatamente después del trasplante; rechazo agudo, que se desarrolla en días o semanas; y rechazo crónico, que se manifiesta meses o incluso años después. Además, el rechazo puede ser celular, mediado por células T o mediado por anticuerpos, dependiendo de la respuesta inmune predominante involucrada (101).

1.2.4.1 Rechazo hiperagudo, agudo y crónico

El rechazo hiperagudo es una respuesta inmunitaria que se manifiesta en menos de 24 horas tras el trasplante, aunque suele ocurrir en las primeras horas o incluso durante el procedimiento quirúrgico. Este tipo de rechazo se debe a la presencia de anticuerpos preexistentes en el receptor contra antígenos ABO y HLA del donante. La interacción de estos anticuerpos con los antígenos del injerto desencadena la activación del complemento, lo que provoca daño en las células endoteliales del injerto, resultando en adhesión plaquetaria y formación de trombos. Estos trombos impiden la adecuada vascularización del injerto, lo que generalmente lleva a la necesidad de retirar el órgano de inmediato. Para prevenir el rechazo hiperagudo, antes del trasplante se llevan a cabo pruebas de detección de anticuerpos y de *crossmatching*, tanto virtuales como directas, que aseguran la compatibilidad entre el donante y el receptor (102).

El rechazo agudo es el tipo más común de rechazo y generalmente se presenta semanas o meses después del trasplante. Este fenómeno se debe principalmente a incompatibilidades en los antígenos HLA entre el donante y el receptor. Durante el rechazo agudo, el sistema inmunitario del receptor identifica el injerto como extraño debido a estas diferencias genéticas, lo que desencadena una respuesta inmune que puede involucrar tanto mecanismos humorales como celulares. Los mecanismos humorales incluyen la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos del injerto, mientras que los mecanismos celulares implican la activación de linfocitos T que atacan directamente las células del injerto. Esta respuesta inmunitaria puede causar un daño significativo al órgano trasplantado, comprometiendo su función (103).

Por otra parte, el rechazo crónico se diferencia del rechazo agudo en cuanto a su aparición y patogenia. A diferencia del rechazo agudo, que ocurre en un plazo relativamente corto, el rechazo crónico se desarrolla meses o incluso años después del trasplante. Este tipo de rechazo está asociado con un daño progresivo y a largo plazo del injerto, caracterizado por la infiltración de eosinófilos, linfocitos T y células NK, así como por la producción de citoquinas y aloanticuerpos. Estos eventos llevan al estrechamiento y oclusión gradual de las arterias y arteriolas del injerto, así como a la proliferación de células musculares lisas. La presencia de factores de crecimiento como el de crecimiento epidérmico, el de crecimiento dependiente de insulina y los derivados de plaquetas, contribuyen a este proceso, al igual que la producción de factores inductores de fibrosis como TGF- β , IL-1 e IL-6 (104).

Estos tipos de rechazo reflejan los desafíos persistentes en el campo del trasplante. A pesar de los avances significativos en la inmunosupresión y la mejora en las tasas de supervivencia a corto plazo, con una reducción notable de los episodios de rechazo agudo, la supervivencia a largo plazo del órgano trasplantado sigue siendo un desafío. La lucha contra el rechazo crónico sigue siendo el mayor reto clínico, ya que las tasas de supervivencia a 10 años todavía se sitúan por debajo del 60% (104).

1.2.4.2 Rechazo mediado por anticuerpos

Con la disminución en la incidencia de rechazo agudo, el rechazo crónico se ha convertido en la principal causa de fallo del injerto, siendo el AMR el mecanismo predominante. En el contexto del trasplante renal, en el que se sitúa esta tesis, el AMR se distingue por la presencia de anticuerpos específicos contra antígenos HLA, los DSA.

El diagnóstico de AMR se basa en la identificación de estos anticuerpos en circulación, la observación de daño tisular característico, como la glomerulopatía asociada al injerto, y la evidencia de interacción entre los anticuerpos y el endotelio vascular. Los signos diagnósticos clave incluyen depósitos de C4d en el tejido y la presencia de inflamación microvascular, que son detectables a través de biopsias del injerto. Estos criterios son fundamentales para confirmar el diagnóstico de AMR y para diferenciarlo de otras formas de rechazo o complicaciones postrasplante (105).

Investigaciones recientes han demostrado que los DSA no limitan su acción a las moléculas HLA. Los estudios más avanzados han identificado diversos DSA que atacan antígenos distintos, como la vimentina, el antígeno MICA (relacionado con el MHC-I), el colágeno, el receptor de angiotensina tipo I y los dominios globulares del perlecán. Estas observaciones amplían la comprensión del perfil de los anticuerpos implicados en el AMR, sugiriendo que la respuesta inmune puede ser más compleja de lo que se pensaba inicialmente (106).

Históricamente, se pensaba que los anticuerpos desempeñaban un papel principal en el rechazo de injertos al unirse a antígenos en la superficie del endotelio vascular. Esta unión activa la cascada del complemento, que induce lisis celular, daño tisular, trombosis intravascular y, en última instancia, destrucción del injerto. Sin embargo, investigaciones más recientes han demostrado que la activación del complemento no es un requisito indispensable para el daño mediado por anticuerpos. Los anticuerpos también pueden provocar daño a través de un mecanismo conocido como citotoxicidad mediada por anticuerpos. En este proceso, los anticuerpos se unen a la fracción Fc de macrófagos y células NK, facilitando la destrucción de las células del injerto que son reconocidas por la fracción Fab del anticuerpo. Este mecanismo de citotoxicidad complementa y expande la comprensión tradicional del AMR, ya que contribuye significativamente al daño tisular y al rechazo del injerto (107).

1.2.4.3 Rechazo celular

En el rechazo celular, los linfocitos T CD8 citotóxicos vírgenes se activan a través de su interacción con células Th y APC. Tras su activación, estos CTL migran al sitio del injerto, donde identifican las células diana mediante el reconocimiento de los antígenos MHC-I presentes en el aloinjerto. Este reconocimiento desencadena la degranulación de los linfocitos, que libera moléculas citotóxicas como la perforina y la granzima B (108).

Además, los CTL inducen la expresión del ligando FasL en las células diana y secretan mediadores solubles como el TNF- α . En el contexto del rechazo renal, estos mecanismos se reflejan en un aumento de los niveles de ARN mensajero para perforina y granzima en la orina. Procesos que, como se ha comentado, contribuyen al proceso apoptótico, reforzando el rechazo celular (109).

1.2.4.4 Enfermedad injerto contra huésped

Aunque el rechazo del injerto suele ser causado por la respuesta inmune del receptor contra el tejido trasplantado, en algunos casos el injerto puede provocar una respuesta inmune contra el receptor. Este fenómeno, conocido como enfermedad injerto contra huésped, es más frecuente

en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, donde las células inmunitarias del donante pueden atacar los tejidos del receptor. Sin embargo, también puede ocurrir en trasplantes de órganos sólidos.

En este contexto, la enfermedad injerto contra huésped puede manifestarse cuando las células inmunitarias del injerto, especialmente si el injerto incluye tejido linfoide, reconocen al receptor como extraño y atacan sus tejidos. Este riesgo aumenta en situaciones donde existen discrepancias significativas en los antígenos de histocompatibilidad entre el donante y el receptor. Los síntomas pueden variar e incluir lesiones en la piel, alteraciones hepáticas y problemas gastrointestinales, que son similares a los observados en el trasplante de células madre hematopoyéticas (110).

1.3 Generalidades del trasplante renal

El trasplante renal consiste en la implantación de un riñón en un paciente diagnosticado con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) o fase avanzada de insuficiencia renal, y se ha convertido en un procedimiento esencial para mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de los afectados. Este procedimiento puede realizarse tanto con órganos provenientes de donantes fallecidos como de donantes vivos, estos últimos clasificados a su vez en donantes emparentados o no emparentados, según la relación biológica compartida entre ambos individuos (111).

La historia de este hito médico se remonta al 17 de junio de 1950, cuando el Dr. Richard Lawler llevó a cabo el primer trasplante renal exitoso. En este caso pionero, un riñón de donante cadáver fue implantado en Ruth Tucker, una mujer de 44 años que padecía enfermedad renal poliquística en ambos riñones. Aunque el órgano trasplantado fue rechazado después de 10 meses debido a la falta de fármacos inmunosupresores, la intervención permitió que el riñón aún funcional de Tucker se recuperara, prolongando su vida durante otros 5 años (112).

Desde aquel acontecimiento histórico, los avances en inmunosupresores y fármacos biológicos han transformado radicalmente el panorama del trasplante renal. Estos desarrollos han contribuido a aumentar significativamente la supervivencia y la funcionalidad del injerto, llevando a que los pacientes con ESRD sometidos a un trasplante de riñón disfruten generalmente de una mayor longevidad y calidad de vida en comparación con aquellos que optan por permanecer en diálisis. A pesar de estos avances, el trasplante renal sigue siendo una práctica que conlleva riesgos considerables.

Los receptores de trasplante renal se enfrentan a la necesidad de mantener una inmunosupresión de por vida para prevenir el rechazo del órgano trasplantado. Sin embargo, esta prolongada inmunosupresión implica riesgos, como una mayor susceptibilidad a infecciones, problemas cardiovasculares e incluso cáncer, según señalan estudios recientes (113). Ante estos desafíos, se hace evidente la urgencia de continuar la investigación y descubrimiento de nuevos biomarcadores que faciliten un seguimiento más efectivo y un manejo más seguro de los pacientes sometidos a trasplante renal.

1.3.1 Características histológicas y funcionales del riñón

Los riñones son órganos fundamentales en el sistema excretor humano, ubicados de manera bilateral en el espacio retroperitoneal, a ambos lados de la columna vertebral. Tienen forma alargada y una tonalidad pardo-rojiza, con dimensiones de aproximadamente 10-12 cm. Su peso

varía según el género, oscilando entre 115-155 g en mujeres y 125-170 g en hombres (114). Anatómicamente, los riñones están situados debajo del diafragma y en contacto con la duodécima costilla, lo que les permite tener relaciones estrechas con varias estructuras abdominales. El riñón derecho se encuentra adyacente al hígado, el duodeno y la cabeza del páncreas, mientras que el riñón izquierdo está en contacto con el páncreas, el bazo y la flexura esplénica del colon. Inferiormente, ambos riñones descansan sobre el músculo psoas, lo que les proporciona estabilidad en su posición retroperitoneal (111).

En su estructura interna, los riñones muestran una complejidad notable a través de las nefronas, que son las unidades funcionales encargadas de la producción de la orina. Cada nefrona está compuesta por un corpúsculo renal, donde se realiza la filtración inicial de la sangre, y un sistema tubular que procesa el filtrado para formar la orina definitiva. El corpúsculo renal incluye el glomérulo, una red de capilares que se origina en la arteriola aferente y termina en la arteriola eferente, que se encuentra rodeado por la cápsula de Bowman. Los podocitos, células especializadas en la cápsula de Bowman, juegan un papel crucial al filtrar selectivamente la sangre, permitiendo el paso de moléculas pequeñas y reteniendo las más grandes, como las proteínas. El filtrado glomerular pasa luego al sistema tubular, donde se somete a procesos de reabsorción y secreción que son esenciales para mantener la homeostasis del cuerpo (111).

Las estructuras hiliares de los riñones, que incluyen la vena renal, la arteria renal y el uréter, están organizadas de manera que permiten un flujo sanguíneo eficiente. Las arterias renales, que se ramifican desde la aorta, suministran sangre a los riñones, mientras que las venas renales recogen la sangre filtrada para devolverla a la circulación sistémica. La arteria renal se divide en ramas anteriores y posteriores, que a su vez se subdividen en arterias segmentarias. Estas arterias segmentarias son terminales, lo que significa que no tienen colateralización, haciendo que el tejido renal que irrigan sea vulnerable a la isquemia si se produce una obstrucción. Por otro lado, las venas renales, especialmente la vena renal izquierda, son más largas, lo que las hace preferibles en procedimientos de trasplante debido a la mayor facilidad para realizar anastomosis quirúrgicas (111).

1.3.2 Enfermedad renal crónica e indicaciones para el trasplante

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de una reducción sostenida de la tasa de filtración glomerular (GFR) por debajo de 60 ml/min/1,73 m² durante un período superior a tres meses, o por la detección de alteraciones estructurales o funcionales en los riñones, independientemente de la GFR. Esta definición integral permite la identificación temprana de la ERC, incluso en sus fases iniciales, antes de que se observe una reducción significativa en la GFR. La organización líder en el ámbito de la enfermedad renal, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), ha establecido una clasificación en cinco estadios para la progresión de la ERC, reconocida y aplicada a nivel internacional. Estos estadios abarcan desde una leve disminución de la función renal hasta la ESRD, y son fundamentales para orientar el manejo clínico y terapéutico de la enfermedad (Tabla 1) (115).

La ERC es una patología de alta prevalencia, afectando aproximadamente al 10% de la población adulta en España y a cerca del 20% de los mayores de 60 años. Esta condición se caracteriza por una pérdida progresiva e irreversible de la función renal, lo que la convierte en un problema de salud pública de gran envergadura. Entre las principales causas etiológicas de la ERC se encuentran la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la enfermedad renal poliquística. Otras causas relevantes incluyen la glomerulonefritis infecciosa, la vasculitis renal, la obstrucción de los uréteres, enfermedades autoinmunes y alteraciones genéticas (116).

Etapas ERC	Descripción	GFR
		(ml/min/1,73 m ²)
G1	Daño renal con GFR normal o aumentada	≥ 90 ml/min
G2	Daño renal con leve reducción de la GFR	60-89 ml/min
G3a	Reducción leve-moderada de la GFR	45-59 ml/min
G3b	Reducción moderada-severa de la GFR	30-44 ml/min
G4	Reducción severa de la GFR	15-29 ml/min
G5	Fallo renal terminal (ESRD)	< 15ml/min o diálisis

Tabla 1. Distintos estadios de progresión de la ERC. Extraída y modificada de (115).

En los estadios avanzados de la ERC, cuando la función renal se deteriora significativamente, es necesario recurrir a tratamientos sustitutivos como la diálisis o el trasplante renal. La diálisis, aunque esencial para la supervivencia de muchos pacientes, está asociada a una serie de efectos adversos y a una calidad de vida reducida. En contraste, el trasplante renal es la opción terapéutica más efectiva y deseable, ya que no solo mejora la calidad de vida sino que también prolonga la supervivencia a largo plazo en comparación con la diálisis (Figura 9) (117). El trasplante renal, además, ofrece beneficios significativos al reducir las complicaciones cardiovasculares y las infecciones, que son las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con ESRD. No obstante, la disponibilidad de órganos sigue siendo un desafío crítico, y es fundamental avanzar en las políticas de donación y en la investigación para optimizar los resultados del trasplante y minimizar las tasas de rechazo.

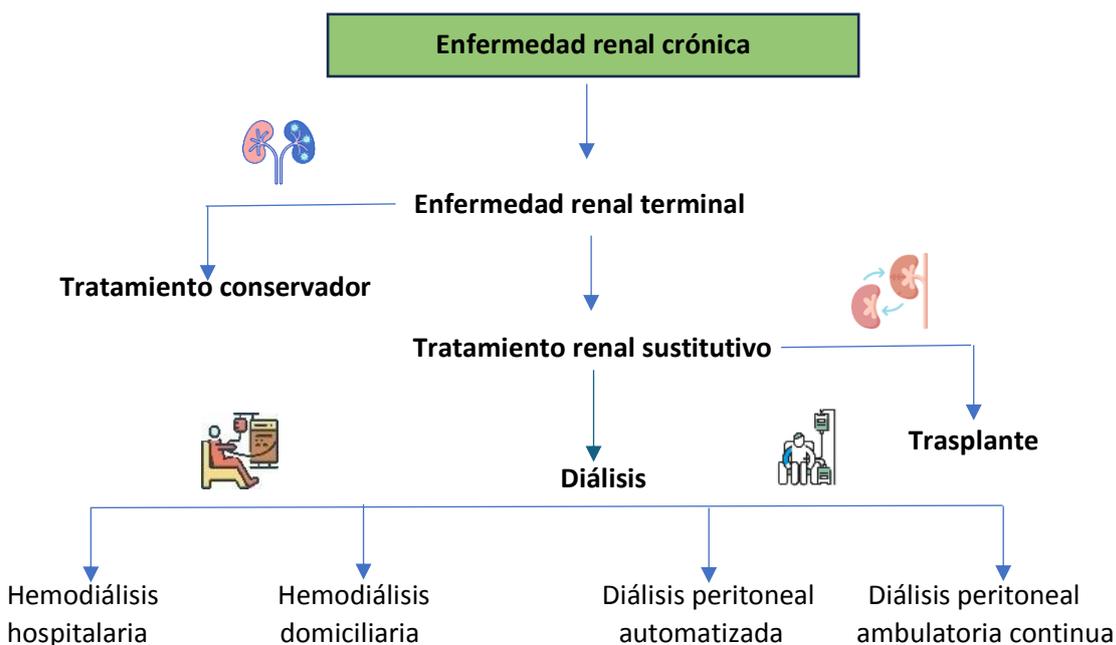


Figura 9. Esquema de tratamiento sustitutivo de la ESRD. Extraída y modificada de (117).

1.3.3 Paciente en lista de espera

Cuando los pacientes con ERC alcanzan el estadio 5 (la ESRD), el deterioro severo de la función renal requiere la implementación de tratamientos sustitutivos para mantener la vida. Entre las opciones disponibles, el trasplante renal es la más deseable, como ya se ha explicado. Sin

embargo, debido a la naturaleza invasiva y compleja del procedimiento, existen contraindicaciones absolutas que impiden que un porcentaje considerable de pacientes sean considerados aptos para el trasplante. Estas contraindicaciones incluyen, pero no se limitan a, infecciones activas no controladas, neoplasias malignas recientes y enfermedades sistémicas graves no controladas, como la insuficiencia cardíaca avanzada o una enfermedad pulmonar severa.

Además de las contraindicaciones absolutas, existen contraindicaciones relativas que requieren una evaluación exhaustiva antes de que un paciente pueda ser incluido en la Lista de Espera de Trasplante (LE). Estas contraindicaciones relativas pueden ser de carácter cardiovascular, como la presencia de una enfermedad coronaria significativa que podría requerir una intervención previa al trasplante, o de carácter infeccioso, por ejemplo infecciones crónicas que necesitan ser erradicadas o estabilizadas antes de proceder. También se consideran factores como la obesidad mórbida, que puede requerir la pérdida de peso antes de la elegibilidad, y la fragilidad física, especialmente en pacientes ancianos, ya que esta condición se asocia con una mayor mortalidad y fracaso del injerto postrasplante (Tabla 2) (118).

Contraindicaciones absolutas para un trasplante renal	
Neoplasia activa con corta esperanza de vida	Enfermedad crónica con corta esperanza de vida
Consumo activo de drogas o alcohol	Insuficiencia orgánica severa sin posibilidades de corrección
Psicosis no controlada	
Contraindicaciones relativas para un trasplante renal	
Infección activa	Enfermedad coronaria
Enfermedad vascular periférica severa	Enfermedad cerebrovascular
Hepatitis activa o enfermedad hepática crónica	Úlcera péptica activa
No adherencia al tratamiento demostrada	Infección por VIH si no se cumplen requisitos básicos de carga viral e inmunidad

Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas para un trasplante renal. Extraída y modificada de (118).

Una vez que el paciente supera esta primera evaluación, es catalogado como candidato para el trasplante renal. Sin embargo, la inclusión en la LE no garantiza que el paciente esté exento de un seguimiento continuo y riguroso. Durante su tiempo en la LE, los pacientes son objeto de una reevaluación periódica, generalmente cada dos años, para asegurar que siguen siendo aptos para el trasplante. Esta reevaluación incluye una revisión exhaustiva de la historia clínica, una exploración física detallada, un hemograma completo, serologías, determinación del grupo sanguíneo y una evaluación exhaustiva del estado cardiovascular (118). La evaluación cardiovascular es particularmente crítica, dado que los pacientes con ERC tienen un riesgo significativamente elevado de eventos cardiovasculares, que son la principal causa de muerte en este grupo (118).

El seguimiento inmunológico es otro componente crucial del manejo de los pacientes en la LE. Es fundamental realizar un control regular de los anticuerpos anti-HLA para evaluar el riesgo de rechazo del injerto. En pacientes sin antecedentes de transfusiones sanguíneas, embarazos u otros eventos sensibilizantes, se requiere al menos un análisis de anticuerpos en los tres meses previos al trasplante. Este análisis se repite trimestralmente mientras el paciente permanece en la LE. Además, si el paciente experimenta un evento sensibilizante, como una transfusión de

sangre o un embarazo, se debe actualizar el perfil inmunológico dentro de los 15 a 30 días posteriores a dicho evento para garantizar que el estado inmunológico del paciente esté debidamente documentado y manejado (119).

Es importante mencionar que la sensibilización inmunológica es un factor determinante en la compatibilidad con posibles donantes. Los pacientes sensibilizados presentan un mayor riesgo de rechazo agudo del injerto y requieren estrategias de desensibilización específicas, así como una selección más exigente del donante. Estos pacientes también pueden enfrentar tiempos de espera más largos en la LE debido a la necesidad de un donante con un perfil inmunológico compatible.

El manejo integral de los pacientes en la LE para un trasplante renal requiere una estrecha colaboración entre diversos especialistas. Además, el apoyo psicológico es esencial para ayudar a los pacientes a sobrellevar el estrés asociado con la espera del trasplante y los riesgos potenciales del procedimiento. La educación continua del paciente sobre la importancia de adherirse al tratamiento y al seguimiento médico es crucial para optimizar los resultados del trasplante a largo plazo.

1.3.4 Guardia de trasplante renal. Perspectiva inmunológica

La guardia de trasplante renal es un proceso altamente estructurado que juega un papel fundamental en el éxito de los trasplantes de riñón, en el que intervienen un gran número de profesionales sanitarios de múltiples especialidades, entre las que se encuentra la Inmunología, que trabajan en equipo gracias a la organización de la unidad de Coordinación de Trasplantes del hospital.

Desde una perspectiva inmunológica, la guardia de trasplante renal puede ocurrir bajo dos modalidades: a) trasplante de riñón procedente de donante cadáver donante intrahospitalario y b) trasplante de riñón procedente de un donante cadáver extrahospitalario, enviado para un receptor concreto mediante el programa PATHI de la ONT.

En el primer caso, la guardia de trasplante en el Servicio de Inmunología del hospital conlleva los siguientes procedimientos: genotipificación HLA del donante, prueba cruzada virtual para identificación de receptores renales, selección de los candidatos a receptores junto con el Servicio de Nefrología, realización de pruebas cruzadas con los receptores seleccionados y realización del informe de guardia de Inmunología. En el segundo supuesto, la guardia contemplaría únicamente la verificación de las pruebas cruzadas virtuales, la realización de pruebas cruzadas a la llegada del órgano al centro y la realización del informe de Inmunología.

Centrándonos en el primer caso, cuando el equipo de guardia de Inmunología recibe el aviso y se presenta en el hospital, se asegura de que las muestras del donante estén completas y correctamente etiquetadas. Si estas muestras cumplen con los requisitos, se procede a realizar un estudio detallado de histocompatibilidad. Este análisis exhaustivo incluye la evaluación de los antígenos del donante para confirmar su compatibilidad con los potenciales receptores, así como la compatibilidad del grupo sanguíneo y la negatividad de la prueba cruzada, ambas condiciones imprescindibles para que el trasplante sea viable. En casos donde el receptor haya sido sometido a trasplantes previos, se recomienda evitar (en la medida de lo posible) órganos de donantes que compartan antígenos HLA con el donante anterior, debido al riesgo de sensibilización que podría no haber sido detectado en los estudios pretrasplante (77).

Simultáneamente, cuando se solicita una prueba cruzada específica para un receptor renal, se siguen protocolos paralelos. Las muestras del receptor se envían al laboratorio, donde son preparadas para estudios específicos, como la detección de anticuerpos citotóxicos y la realización de pruebas cruzadas con las del donante. Estas pruebas son fundamentales para

confirmar la compatibilidad inmunológica entre el donante y el receptor, una información imprescindible antes de proceder con el trasplante. Una vez que el estudio de histocompatibilidad y las pruebas cruzadas han sido realizados y validados, los resultados se comunican al equipo de Coordinación de Trasplantes y se documentan formalmente en un informe. Este informe se archiva, garantizando así una trazabilidad completa del proceso y minimizando el riesgo de rechazo del injerto (77).

1.3.4.1 Características del donante cadáver

En el ámbito del trasplante renal, la selección adecuada del donante cadáver es un aspecto esencial que impacta de manera decisiva en el éxito del trasplante y en la supervivencia a largo plazo del injerto. Para garantizar la viabilidad del órgano y minimizar los riesgos asociados para el receptor es fundamental que el donante cumpla con una serie de criterios clínicos bien definidos. Estos incluyen, entre otros, la confirmación precisa de la muerte cerebral, una evaluación exhaustiva de la función renal, la estabilidad hemodinámica del donante antes y durante la extracción del órgano y la ausencia de enfermedades transmisibles o neoplasias malignas activas.

Además de estos criterios médicos, se lleva a cabo una revisión detallada de la historia médica y social del donante. Esta revisión tiene como objetivo identificar cualquier condición o factor de riesgo que pueda comprometer la calidad del riñón, asegurando que el órgano trasplantado sea lo más adecuado posible para el receptor. En este proceso de selección también se consideran pruebas de compatibilidad inmunológica, tales como la tipificación HLA y las pruebas cruzadas.

Dentro de esta selección, se distinguen dos categorías principales de donantes: los de riesgo estándar y los de riesgo no estándar. Los donantes de riesgo estándar son aquellos que cumplen con todos los criterios convencionales y son considerados óptimos para el trasplante. En cambio, los donantes de riesgo no estándar presentan características que podrían aumentar el riesgo asociado al trasplante, pero bajo ciertas condiciones pueden ser considerados adecuados. La evaluación y aceptación de estos donantes requieren un análisis aún más riguroso y una toma de decisiones cuidadosa, ya que el balance entre los riesgos y los beneficios debe ser claramente favorable para el receptor.

1.3.4.1.1 Donante de riesgo estándar

Entendemos por donante de riesgo estándar a aquel donante cadáver que cumple con todos los criterios convencionales establecidos para la donación de riñón, posicionándolo como un candidato óptimo para el trasplante. Ante todo, claro está, se precisa la confirmación de la muerte cerebral, que ha de diagnosticarse de manera irreversible y documentarse de acuerdo con los requisitos médicos y legales vigentes.

Adicionalmente, el donante de riesgo estándar debe presentar una función renal adecuada, evaluada mediante la medición de parámetros clave como la creatinina sérica y la GFR. Estos indicadores son fundamentales para determinar si los riñones se encuentran en condiciones óptimas para ser trasplantados. Otro factor crítico es la estabilidad hemodinámica del donante: es imprescindible que se hayan mantenido una presión arterial y una oxigenación adecuadas tanto antes como durante el proceso de extracción de órganos, lo que garantiza que los riñones no hayan sufrido daños adicionales que pudieran comprometer su función postrasplante (120).

La edad del donante es también un aspecto relevante a considerar. En general, se prefieren donantes jóvenes, ya que sus órganos suelen estar en mejor estado y tienen una mayor durabilidad después del trasplante. Sin embargo, en determinadas circunstancias, se pueden

aceptar donantes de hasta 70 años, siempre que su estado general de salud y la función renal sean favorables (121).

Es fundamental que el donante esté libre de enfermedades transmisibles y neoplasias activas. Las pruebas serológicas deben confirmar que el donante no tiene infecciones activas como VIH o hepatitis B y C. Asimismo, no debe haber neoplasias malignas activas, con ciertas excepciones, como algunos tipos de tumores cerebrales que se consideran no transmisibles.

La historia médica y social del donante también debe ser cuidadosamente revisada. Es necesario descartar cualquier enfermedad crónica no controlada, como hipertensión o diabetes, que pudiera haber afectado la calidad del riñón. Además, se evalúan posibles comportamientos de riesgo, como el uso de drogas intravenosas, que podrían comprometer la seguridad del trasplante (120).

1.3.4.1.2 Donante de riesgo no estándar

En el trasplante renal, uno de los principales retos actuales es la creciente discrepancia entre la demanda de órganos y la disponibilidad de los mismos. Para abordar este desafío se han desarrollado diversas estrategias, con el fin de aumentar la oferta de órganos para trasplante. Entre estas destaca la utilización de donantes de riesgo no estándar (DRNE), un enfoque innovador que busca aprovechar órganos de donantes que, bajo criterios tradicionales, podrían haber sido considerados inadecuados debido a los riesgos potenciales asociados.

Los donantes clasificados como DRNE presentan características que pueden influir en los resultados del trasplante, ya sea debido a un posible deterioro en la calidad del injerto o al riesgo de transmisión de enfermedades al receptor. Estas condiciones deben ser identificadas y comunicadas antes del trasplante, de modo que tanto el equipo médico como el receptor estén plenamente alertados y puedan tomar una decisión consciente, respaldada por el correspondiente consentimiento informado (122).

El proyecto DRNE fue lanzado por la ONT en 2013, con el objetivo de estudiar y comprender mejor las características y los resultados asociados con este tipo de donantes en el sistema español de donación y trasplante. Este proyecto se inscribe en un esfuerzo más amplio para optimizar el proceso de donación, especialmente en un contexto donde la proporción de donantes de mayor edad, a menudo con comorbilidades, está en aumento. Donantes que, por estas particularidades, presentan desafíos adicionales en comparación con otros más jóvenes y sin condiciones preexistentes.

En la categorización de los DRNE se han identificado cuatro grandes grupos, constituyendo el de los pacientes oncológicos el más numeroso. Este grupo representa aproximadamente el 43,9% de todos los DRNE, seguido por aquellos con infecciones previas, que comprenden el 21,7%, y por los donantes con antecedentes de exposición a tóxicos, que representan el 15,1%. El 19,3% restante incluye diversas condiciones que pueden afectar el trasplante (122).

1.3.4.1.2.1 Donaciones en pacientes oncológicos

En el campo del trasplante renal, la consideración de donantes con antecedentes oncológicos ha sido tradicionalmente objeto de gran precaución debido al riesgo de transmisión de la enfermedad al receptor. La normativa internacional ha sido clara en restringir el uso de órganos de pacientes con cáncer activo o reciente, en vista de la posibilidad de diseminar células malignas a través del injerto. Sin embargo, la creciente necesidad de órganos ha llevado a reevaluar ciertos criterios, particularmente en el caso de tumores del sistema nervioso central (SNC), donde se ha observado una baja incidencia de metástasis extracraneales. Esto ha abierto

la puerta a la posibilidad de utilizar órganos de donantes oncológicos bajo condiciones estrictamente controladas, especialmente en aquellos con tumores cerebrales de bajo grado.

En este contexto se realizó un estudio específico en la Región de Murcia que examinó el número de pacientes fallecidos con tumores del SNC entre los años 2012 y 2022, con el fin de estimar el potencial de donación en esta población. Dicho análisis identificó 667 pacientes fallecidos con tumores cerebrales primarios en ese período, de los cuales 151 tenían menos de 50 años, representando un 22% del total. Este grupo, a menudo subrepresentado en los estudios de donación, podría constituir una valiosa fuente de donantes, especialmente teniendo en cuenta que la literatura reporta una tasa de transmisión de enfermedades oncológicas cerebrales de menos del 1%. A pesar de esta baja incidencia, se concluye que los donantes con tumores cerebrales malignos deben ser considerados de riesgo indeterminado, lo que justifica un enfoque prudente y personalizado en cada caso (122).

Para establecer un enfoque integral en el uso de órganos provenientes de donantes con tumores cerebrales primarios malignos, es crucial realizar una evaluación cuidadosa del balance entre riesgo y beneficio para cada tipo de trasplante. Aunque el trasplante cardíaco con estos órganos se considera seguro y puede facilitar la autosuficiencia en este campo, el trasplante de otros órganos, como el hígado o los pulmones, requiere un análisis más detenido. En particular, se debe dar prioridad a los pacientes en situaciones clínicas críticas, como aquellos clasificados en código 0 o que padecen hepatocarcinoma, donde el beneficio potencial del trasplante podría superar claramente los riesgos asociados con el donante oncológico (122).

En lo tocante a la donación renal, el tipo de trasplante sobre el que versa esta tesis, hay que insistir por tanto en un enfoque de toma de decisiones compartido entre el equipo médico y el receptor. Esto asegurará que ambos comprendan plenamente los riesgos y beneficios, permitiendo una decisión informada. Además, es imperativo establecer una guía clínica específica que regule la donación y el seguimiento de estos receptores. Esta guía debe fomentar una coordinación activa entre todos los servicios implicados, garantizando una evaluación continua y una gestión segura del proceso de donación y trasplante (122).

1.3.4.2 Prueba cruzada virtual

Una vez aprobada la donación por el equipo de Coordinación de Trasplantes, se procede al tipaje HLA del donante y a la búsqueda de los receptores óptimos dentro de la lista de espera. En este proceso el inmunólogo de guardia puede apoyarse en el VXM, una herramienta de gran utilidad para evaluar la compatibilidad inmunológica entre un receptor y un donante. A diferencia de las pruebas cruzadas físicas tradicionales, que requieren un alto consumo de tiempo y recursos, el VXM se realiza de manera *in silico*, utilizando los datos de los anticuerpos anti-HLA presentes en el receptor y el tipaje HLA del donante para evaluar la compatibilidad (123).

Dado que los anticuerpos anti-HLA de los pacientes en la LE son analizados y revisados cada tres meses, y también ante cada evento sensibilizante, el VXM se convierte en una herramienta si cabe más valiosa. Esta información actualizada permite prever si un receptor podría reaccionar inmunológicamente frente a un donante específico, basándose en la identificación de DSA en el receptor, los cuales podrían reconocer y atacar los antígenos HLA del donante. Si el donante presenta alguno de estos antígenos prohibidos, el VXM resultará positivo, lo que contraindica el trasplante debido al alto riesgo de rechazo (123).

Una de las mayores ventajas del VXM es su capacidad para ahorrar tiempo y recursos, permitiendo una evaluación inicial de compatibilidad sin necesidad de realizar pruebas físicas en primera instancia. Esto no solo acelera el proceso de trasplante, sino que también facilita la evaluación de compatibilidad entre donantes y receptores ubicados en diferentes regiones geográficas, e incluso en distintos países. Este enfoque es esencial para programas como el

PATHI y la donación renal cruzada, donde un algoritmo matemático identifica posibles intercambios entre parejas donante-receptor, basándose en el tipaje HLA del donante, los anticuerpos anti-HLA del receptor y el grupo sanguíneo.

1.3.4.2.1 El programa PATHI

El PATHI fue desarrollado en 2015 por la ONT con el objetivo de aumentar las oportunidades de trasplante renal para pacientes altamente sensibilizados, definidos como aquellos con un PRA igual o superior al 98% (véase el apartado 1.2.2 de esta introducción). Estos pacientes suelen enfrentarse a grandes dificultades para encontrar un donante compatible debido a la alta prevalencia de DSA, lo que incrementa muy significativamente el riesgo de AMR y afecta negativamente la función del injerto (87).

El PATHI emplea un sistema de asignación basado en el VXM, lo que permite identificar y priorizar a los pacientes más compatibles con los riñones de donantes fallecidos por asistolia o muerte encefálica menores de 70 años. Cuando un hospital suscrito al programa recibe un donante que cumple con estos criterios clínicos, debe ofertar uno de los dos riñones al programa. En este proceso, la Coordinación de Trasplantes desempeña un papel clave, ya que es la encargada de notificar al inmunólogo de guardia la llegada de un donante que cumple con los criterios PATHI. Esto agiliza el tipaje HLA y evita demoras en la inmunobiología del trasplante.

El inmunólogo, tras obtener el tipaje del donante, ingresa en la aplicación PATHI para buscar el registro del donante, el cual debe haber sido previamente introducido por la Coordinación de Trasplantes o la propia ONT. A continuación, se registran los loci HLA del donante (A, B, C, DR y DQ) en la aplicación. Una vez introducida esta información, la aplicación realiza un VXM entre el donante y los potenciales receptores hiperinmunizados inscritos en el programa, considerando tanto la compatibilidad del grupo sanguíneo como la presencia de anticuerpos contra los loci HLA-I y HLA-II. Aunque no es obligatorio, el equipo del receptor puede también evaluar anticuerpos contra los loci DPB1 y DPA1. Si el donante es compatible con varios receptores, se aplica un sistema de puntuación que considera factores como el desajuste de grupo sanguíneo, tiempo en diálisis, diferencia de edad y criterios geográficos, para priorizar al receptor más adecuado. A continuación, deberá ponerse en contacto con la unidad de Coordinación de Trasplantes del centro receptor lo antes posible para proceder con el trasplante. Si el primer receptor no acepta la oferta, se continúa con otros candidatos. Si todas las ofertas son rechazadas, el riñón se asigna según las políticas para no sensibilizados (87).

Los pacientes pueden ser incluidos en el programa si cumplen con el criterio de cPRA $\geq 98\%$ en dos ocasiones, con una diferencia de tres meses, y han estado en terapia de reemplazo renal con diálisis durante al menos 12 meses. La inscripción de estos pacientes en el PATHI es responsabilidad de un coordinador en el centro del receptor (87).

Para el cálculo del cPRA se utiliza una fórmula específica desarrollada por Asensio y colaboradores conocida como el calculador PATHI. Este incluye anticuerpos contra antígenos HLA-I (A, B, C) y HLA-II (DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQB1 y DQA1) y se actualiza regularmente con el tipaje de todos los donantes registrados en el programa, lo que lo convierte en una herramienta muy precisa para la población española (124).

Junto con las estrategias de asignación basadas en el VXM, se han implementado métodos de refuerzo para aumentar las oportunidades de trasplante en pacientes altamente sensibilizados que llevan mucho tiempo en el programa PATHI. Una de estas estrategias es la eliminación selectiva de anticuerpos anti-HLA, conocida como *delisting*, que ha demostrado su efectividad para reducir el cPRA en pacientes con valores cercanos al 100%. La estrategia consiste en identificar y eliminar aquellos anticuerpos con baja intensidad de fluorescencia (MFI < 5000) y

sin capacidad de activar el complemento, especialmente si estos anticuerpos no han sido relevantes en donantes previos. Esta intervención ha mostrado resultados prometedores, permitiendo que una parte considerable de los pacientes, tras reducir su cPRA, logran acceder a un trasplante renal (88,89).

1.3.4.3 Prueba cruzada

Una vez identificados los mejores receptores potenciales en la lista de espera, el siguiente paso en el protocolo de guardia de trasplante es la realización de la prueba cruzada. Aunque se haya realizado previamente un VXM, la prueba cruzada es indispensable para confirmar la viabilidad del trasplante. Se trata de un procedimiento fundamental para evaluar la compatibilidad inmunológica entre el receptor y el donante, asegurando que no se produzca una reacción inmunitaria adversa que comprometa el éxito del injerto.

La prueba cruzada permite detectar la presencia de anticuerpos específicos en el suero del receptor que podrían reconocer y atacar los antígenos del donante, desencadenando un rechazo agudo del trasplante. Al simular la interacción inmunológica entre las células del donante y el suero del receptor, esta prueba proporciona una evaluación fiable del riesgo de rechazo, permitiendo tomar decisiones informadas que garanticen la seguridad y la viabilidad del procedimiento.

1.3.4.3.1 Prueba cruzada por citotoxicidad

La prueba cruzada por citotoxicidad, un procedimiento imprescindible en la evaluación de la compatibilidad inmunológica entre donante y receptor, tiene su origen en la prueba de microlinfocitotoxicidad descrita por el Dr. Paul Terasaki en 1964, conocida como el Microdroplet Assay (125). Diseñada en principio para la tipificación HLA, esta técnica se basa en la exposición de linfocitos viables del individuo en estudio, tanto T como B, a un panel de antisueros específicos para los diferentes alelos HLA.

En la técnica clásica, los linfocitos del donante se mezclan con el suero del receptor potencial. Si el suero del receptor contiene anticuerpos anti-HLA que reaccionan contra los linfocitos del donante, se produce una reacción de citotoxicidad que se manifiesta como daño en las membranas celulares. Este daño se amplifica mediante la adición de suero de conejo como fuente de complemento, lo que facilita la identificación del grado de lisis celular bajo microscopía. La intensidad de la reacción se clasifica en una escala del 1 al 8, donde un resultado de 1 indica negatividad y un resultado entre 6 y 8 señala una reacción fuertemente positiva, lo que podría contraindicar el trasplante (77).

Un desafío no trivial en la interpretación de resultados positivos es la distinción entre anticuerpos anti-HLA relevantes y la presencia de autoanticuerpos no HLA, que pueden generar falsos positivos. Estos autoanticuerpos, típicamente del tipo IgM y activos a bajas temperaturas, no tienen un impacto directo en el trasplante. Para mitigar este problema el suero del receptor se trata con ditiotreitól (DTT), un agente reductor que inactiva los anticuerpos IgM sin afectar los IgG. Si el resultado positivo persiste después del tratamiento con DTT, se considera que la reacción es debido a anticuerpos anti-HLA IgG específicos contra el donante, confirmando así la contraindicación del trasplante (126).

Es importante señalar que la prueba cruzada convencional presenta limitaciones, especialmente en la detección de anticuerpos contra HLA-II. Dado que la prueba se basa en linfocitos, predominando los linfocitos T que carecen de HLA-II, la sensibilidad para detectar estos anticuerpos es baja. Por esta razón, cuando se sospecha la presencia de anticuerpos contra HLA-II, se recomienda el aislamiento de linfocitos B, que sí expresan HLA-II, para realizar la prueba cruzada con mayor precisión (77).

Finalmente, aunque la prueba cruzada es ampliamente utilizada en los laboratorios de inmunología para predecir la compatibilidad, un resultado negativo no garantiza completamente la ausencia de anticuerpos perjudiciales para el injerto. Existen anticuerpos no linfocitotóxicos, como los anticuerpos anti-MICA, que no atacan directamente el sistema HLA pero pueden afectar el sistema endotelio-monocítico, desempeñando un papel relevante en el rechazo del trasplante. Por ello es necesario complementar la prueba cruzada con otras evaluaciones inmunológicas que confirmen la viabilidad del injerto (127).

1.3.4.3.2 Prueba cruzada por citometría de flujo

El *crossmatch* por citometría de flujo (FC-XM) se ha consolidado como la técnica celular más sensible para la detección de DSA. A diferencia del ensayo para detectar citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), enfocado tan solo en identificar anticuerpos capaces de fijar complemento, el FC-XM permite detectar una gama más amplia de anticuerpos, incluidos aquellos que no lo hacen. Esta mayor sensibilidad es muy importante, ya que los resultados positivos en el CDC, asociados con la presencia de DSA preformados, están estrechamente vinculados a un mayor riesgo de AMR y a la pérdida temprana del injerto, según las guías de consenso sobre las pruebas y el manejo clínico relacionados con anticuerpos HLA y no-HLA en el trasplante (128).

Diversos estudios han subrayado la importancia clínica del FC-XM en la predicción de los resultados del trasplante. Se ha documentado que un resultado positivo en el FC-XM está asociado con un mayor riesgo de pérdida del injerto, incluso cuando el CDC resulta negativo. Sin embargo, en situaciones donde se detectan DSA pretrasplante en un contexto de FC-XM negativo, el riesgo inmunológico a mediano plazo parece ser bajo, lo que resalta la importancia clínica del FC-XM (129).

A pesar de sus numerosas ventajas en la detección de anticuerpos específicos contra el donante, el FC-XM presenta desafíos que requieren una interpretación cuidadosa de los resultados. Uno de los principales retos es la discrepancia que, en ocasiones, se observa entre los resultados del FC-XM y el VXM (130). Estas inconsistencias pueden surgir cuando el FC-XM, al ser un ensayo basado en células, detecta anticuerpos que el VXM no ha identificado como problemáticos, o viceversa. Tales discrepancias pueden deberse a que el FC-XM tiene la capacidad de detectar anticuerpos que no fijan complemento o que poseen una especificidad fuera del alcance de los ensayos virtuales, lo que puede resultar en un FC-XM positivo en presencia de un VXM negativo. Alternativamente, el VXM puede identificar anticuerpos anti-HLA que, aunque presentes, no se expresan de manera suficientemente significativa en la superficie celular del donante como para ser detectados por el FC-XM, dando lugar a un VXM positivo y un FC-XM negativo (131).

La especificidad y sensibilidad del FC-XM pueden verse afectadas por diversas variables técnicas. Los linfocitos expresan una variedad de moléculas de superficie, además de los antígenos HLA, lo que puede conducir a la unión de inmunoglobulinas circulantes no específicas, resultando en falsos positivos. Estos pueden deberse a la unión de IgG a receptores Fc, la presencia de anticuerpos terapéuticos como el rituximab, autoanticuerpos, o un bajo nivel de fondo en el control negativo. Por otro lado, los falsos negativos pueden originarse por una relación inadecuada entre el antígeno HLA y los anticuerpos anti-HLA, como una baja expresión de HLA en las células del donante, un exceso de células diana, un bajo volumen de suero, técnicas de lavado insuficientes o pureza inadecuada de los linfocitos (131).

Para mejorar la precisión del FC-XM se han propuesto diversas modificaciones técnicas. Estas incluyen el desarrollo de ensayos más rápidos que no generen falsos negativos, el uso de pronasa o suero de conejo inactivado por calor para bloquear reacciones inespecíficas en el FC-XM de células B y la utilización de anticuerpos monoclonales anti-rituximab para evitar

interferencias de este medicamento en el suero del receptor. Asimismo, se ha sugerido el uso de células precursoras endoteliales del donante como células diana para detectar anticuerpos no-HLA que se unen a las células endoteliales (131).

1.3.5 Trasplante renal de donante vivo

En nuestro país, la mayoría de los trasplantes renales se realizan a partir de donantes fallecidos, representando aproximadamente el 85% de la actividad trasplantadora, mientras que solo entre un 10% y un 15% provienen de donantes vivos (132). Aunque esta distribución refleja las prácticas predominantes, es importante señalar que el trasplante renal de donante vivo (TRDV) ha demostrado ser una opción terapéutica con importantes ventajas clínicas. En países como España y otros con una extensa experiencia en TRDV, se ha comprobado que los trasplantes realizados con donantes vivos ofrecen una mejor supervivencia del injerto y del paciente, así como una reducción en las complicaciones posoperatorias, en comparación con los trasplantes de donantes fallecidos (133).

A pesar de estos beneficios, a partir de 2014 se ha observado un descenso progresivo en la actividad de TRDV en nuestro país. Este fenómeno, cuya causa no ha sido completamente esclarecida, parece estar vinculado a una combinación de factores. Uno de los elementos más destacados es el incremento en la disponibilidad de órganos provenientes de donantes fallecidos, facilitado por el aumento de la donación en muerte encefálica y el significativo desarrollo de la donación en asistolia controlada. Este incremento ha llevado a una percepción generalizada de una menor necesidad de trasplantes de donante vivo, que se ha reflejado en una reducción de los tiempos de espera en la LE (132).

No obstante, es preciso recordar que los beneficios del TRDV para los receptores son innegables, especialmente en términos de reducción de la mortalidad en lista de espera y en la mejora de la longevidad postrasplante. Sin embargo, la comunidad trasplantadora debe asegurar que estos beneficios no se logren a expensas de la seguridad de los donantes. Algunas publicaciones recientes provenientes de Noruega y Estados Unidos han generado preocupaciones sobre la seguridad a largo plazo de los donantes vivos, pero estos estudios presentan limitaciones metodológicas que podrían haber sobreestimado los riesgos (134,135). De hecho, la evidencia disponible indica que la donación renal en vida es segura y no se asocia con un aumento significativo en la mortalidad a largo plazo, lo que respalda su validez como una opción terapéutica sólida y ética para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica (136).

1.3.6 Infecciones postrasplante renal

Las infecciones postrasplante son una de las complicaciones más frecuentes y desafiantes en pacientes que han recibido un trasplante renal. A pesar de los avances significativos en las técnicas quirúrgicas y en los regímenes de inmunosupresión, estas infecciones siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.

El riesgo de infecciones en los receptores de trasplante renal está determinado por una gran variedad de factores que incluyen, entre otros, el grado de inmunosupresión, las características del donante y del receptor y la exposición previa a agentes infecciosos. Estas infecciones pueden aparecer en diferentes momentos después del trasplante y, generalmente, se dividen en tres periodos principales: infecciones tempranas, que suelen ser nosocomiales y ocurren en el primer mes; infecciones relacionadas con el pico de inmunosupresión, generalmente entre el primer y el sexto mes, predominando las infecciones oportunistas; e infecciones tardías, que son adquiridas en la comunidad y se presentan a partir de los seis meses tras el trasplante (137).

La variedad de infecciones postrasplante es amplia y puede incluir bacterias, virus y hongos. Cada uno de estos patógenos presenta riesgos y desafíos específicos en la gestión del paciente trasplantado. El reconocimiento temprano y la prevención de estas infecciones son determinantes para mejorar los resultados a largo plazo en pacientes con trasplante renal.

1.3.6.1 Infecciones por virus

Las infecciones virales representan una complicación significativa en el manejo de los receptores de trasplante renal, especialmente debido al estado de inmunosupresión prolongada que estos pacientes requieren. Los virus pueden reactivarse a partir de infecciones latentes previas o ser adquiridos de nuevas fuentes, y su presentación clínica puede variar desde infecciones asintomáticas hasta enfermedades graves que afectan múltiples órganos. Entre los virus más comúnmente implicados se encuentran el CMV, el virus BK (BKV), el virus de Epstein-Barr (EBV) y otros virus respiratorios y gastrointestinales. Estas infecciones no solo son un desafío en términos de diagnóstico y tratamiento, sino que también pueden influir negativamente en la supervivencia del injerto y del paciente (137).

1.3.6.1.1 Citomegalovirus

El CMV es uno de los patógenos más importantes y problemáticos en el ámbito del trasplante de órgano sólido. Este virus, perteneciente a la familia de los herpesvirus, se caracteriza por su capacidad de latencia y reactivación, lo que lo convierte en un desafío permanente para los pacientes inmunosuprimidos. En el contexto del trasplante renal, el CMV puede causar tanto efectos directos, como la enfermedad tisular invasiva, como efectos indirectos, incluyendo un mayor riesgo de rechazo del injerto, disfunción crónica del mismo y susceptibilidad incrementada a otras infecciones oportunistas. La prevalencia y el impacto del CMV en los pacientes trasplantados varían según diversos factores, entre los que se destacan el estado serológico del donante y del receptor, así como el tipo y la intensidad de la inmunosupresión administrada.

El manejo de la infección por CMV en pacientes trasplantados ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, impulsado por una mejor comprensión de la patogénesis del virus, así como por el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, a pesar de estos avances, el CMV sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en receptores de trasplante renal (138).

1.3.6.1.1.1 Patogénesis y factores de riesgo

El CMV es un virus con una alta capacidad para permanecer latente en el huésped después de la infección primaria. Por tanto, puede reactivarse debido a la inmunosupresión necesaria para prevenir el rechazo del injerto. La reactivación del CMV es especialmente problemática en los receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo. Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar una infección primaria por CMV, lo que puede llevar a complicaciones graves, incluida la enfermedad tisular invasiva y la disfunción del injerto (139).

Hay otros factores, además del estado serológico del donante y receptor, que contribuyen al riesgo de infección por CMV. El tipo y la intensidad de la inmunosupresión son aspectos clave. Por ejemplo, los pacientes que reciben terapias de depleción de células T, como las basadas en globulina antitimocítica (ATG), tienen un mayor riesgo de reactivación del CMV. La coinfección con otros virus, como el EBV, también puede incrementar la gravedad de la enfermedad por

CMV y aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones adicionales, como la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) (140).

El CMV puede causar tanto efectos directos, que incluyen infecciones en órganos específicos como el pulmón, el hígado y el tracto gastrointestinal, como efectos indirectos que afectan la respuesta inmunológica del huésped. Entre los efectos indirectos, se han documentado un mayor riesgo de rechazo agudo del injerto, disfunción crónica del mismo y un aumento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas. Estos efectos indirectos son particularmente preocupantes, ya que pueden comprometer significativamente la supervivencia del injerto a largo plazo y la calidad de vida del paciente (140).

Por otro lado, la reactivación del CMV puede desencadenar una cascada inflamatoria que contribuye al deterioro de la función renal, exacerbando el daño tisular y acelerando el proceso de fibrosis del injerto. Esta inflamación crónica, en combinación con el efecto citopático directo del virus, es uno de los mecanismos propuestos para la disfunción crónica del injerto observada en pacientes con infecciones recurrentes o persistentes por CMV (139).

1.3.6.1.1.2 Diagnóstico y monitorización

El diagnóstico precoz de la infección por CMV es esencial para prevenir la progresión a enfermedades graves que puedan comprometer tanto la vida del paciente como la funcionalidad del injerto. Tradicionalmente, la monitorización del CMV en pacientes trasplantados se ha realizado mediante la cuantificación de CMV-DNAemia, utilizando la PCR a tiempo real, que permite detectar y tasar la replicación viral en sangre, proporcionando una medida directa de la carga viral que puede guiar el tratamiento antiviral (138).

Sin embargo, el uso exclusivo de CMV-DNAemia presenta algunas limitaciones, especialmente en el contexto de las nuevas estrategias profilácticas y terapéuticas. Por ejemplo, en pacientes que reciben letermovir como profilaxis, la inhibición de la replicación viral en una etapa tardía por este medicamento puede dar lugar a la producción de viriones no viables, lo que podría sobrestimar la carga viral si solo se utiliza CMV-DNAemia como marcador de actividad viral. Esto ha llevado al desarrollo y adopción de novedosas técnicas diagnósticas, como la medición de CMV-RNAemia, que permite una evaluación más precisa de la replicación viral activa, especialmente en pacientes bajo tratamientos antivirales específicos (138).

Además de las técnicas de cuantificación viral, la monitorización de la inmunidad celular específica contra el CMV (CMV-CMI) está emergiendo como una herramienta valiosa para predecir el riesgo de reactivación viral y guiar la duración de la profilaxis antiviral. Esta técnica evalúa la capacidad de las células T del paciente para responder al CMV, proporcionando una indicación de la competencia inmunológica específica contra el virus. Los estudios han demostrado que los pacientes con una respuesta robusta de CMV-CMI tienen un menor riesgo de desarrollar enfermedad activa por CMV, lo que permite ajustar la profilaxis y el tratamiento de manera más certera (138).

1.3.6.1.1.3 Estrategias de prevención y tratamiento

Prevenir la aparición del CMV en pacientes trasplantados renales es un aspecto crítico del manejo postrasplante, que se sustenta principalmente en dos enfoques: la profilaxis universal y la terapia anticipada. La profilaxis universal, comúnmente realizada con valganciclovir, es efectiva para reducir la incidencia de la enfermedad en los primeros meses postrasplante. Sin embargo, su uso prolongado puede ocasionar efectos secundarios, como leucopenia, que

aumenta la susceptibilidad a infecciones oportunistas. Por otro lado, hay riesgo de reactivación del CMV al interrumpir la profilaxis en un contexto de inmunosupresión continua (138).

La terapia anticipada representa una alternativa a la profilaxis universal y se basa en la monitorización regular de la carga viral a través de la cuantificación de CMV-DNAemia. El tratamiento antiviral se inicia únicamente cuando se detecta una replicación viral significativa, lo que permite limitar la exposición a antivirales y sus efectos adversos. Esta estrategia, aunque efectiva, requiere una infraestructura adecuada para la monitorización frecuente y la capacidad de intervenir rápidamente cuando se detecta replicación viral (141).

Para tratar la infección activa por CMV, antivirales como el ganciclovir y el valganciclovir siguen siendo la opción principal, en virtud de su eficacia para controlar la replicación viral y prevenir la progresión a enfermedades graves. No obstante, el uso prolongado de estos medicamentos puede llevar al desarrollo de resistencia viral, especialmente en pacientes con infecciones recurrentes. En estos casos, se consideran alternativas como el foscarnet o el cidofovir, aunque estos fármacos presentan perfiles de toxicidad que deben manejarse con precaución (138).

Recientemente, la introducción de nuevos antivirales como el letermovir y el maribavir ha ampliado las opciones terapéuticas. El letermovir, que inhibe una etapa tardía de la replicación viral, es eficaz como profilaxis en pacientes de alto riesgo, ofreciendo un perfil de seguridad más favorable que el valganciclovir, particularmente en la reducción de leucopenia. Por su parte, el maribavir, que actúa inhibiendo la quinasa pUL97 del CMV, ha demostrado ser una opción viable para infecciones refractarias o resistentes, aunque su uso debe ser cauteloso debido al riesgo de recurrencia y desarrollo de resistencia durante el tratamiento (138).

1.3.6.1.2 Virus BK

El BKV es un poliomavirus humano que, en la mayoría de los casos, infecta a las personas durante la infancia, permaneciendo latente en los riñones y el tracto urinario. En individuos inmunocompetentes, el BKV suele ser asintomático, pero en receptores de trasplante renal la inmunosupresión necesaria para prevenir el rechazo del injerto puede reactivar el virus. Esta reactivación puede llevar a una nefropatía asociada al virus BK (BKVN), condición que, si no se maneja adecuadamente, podría provocar la pérdida del injerto (142).

La patogénesis del BKV se inicia con la reactivación viral en el riñón trasplantado, donde el virus comienza a replicarse activamente, causando daño a las células epiteliales tubulares. Esta replicación viral puede ser detectada inicialmente a través de la excreción del virus en la orina (viruria), seguida de la aparición del virus en la sangre (viremia). Si la replicación viral no se controla puede progresar a una nefritis tubulointersticial, donde el daño renal es lo suficientemente severo como para comprometer la función del injerto (143).

La monitorización regular del BKV es crucial para el diagnóstico temprano y la prevención de la BKVN. El método más común para su detección es la cuantificación del ADN viral en sangre mediante PCR en tiempo real. Esta técnica permite identificar a los pacientes con viremia significativa, quienes están en mayor riesgo de desarrollar BKVN. Además, se está investigando la respuesta inmune celular específica al BKV como un marcador potencial para predecir la progresión de la enfermedad. La identificación temprana de la viremia y el monitoreo de la respuesta inmune pueden guiar las decisiones terapéuticas, como la reducción de la inmunosupresión, antes de que se produzca un daño renal irreversible (144).

El tratamiento de la BKVN se focaliza en la reducción de la inmunosupresión, ya que no existen terapias antivirales específicas altamente efectivas contra el BKV. La reducción de la

inmunosupresión puede permitir que el sistema inmunológico del huésped recupere su capacidad para controlar la replicación viral. Sin embargo, esta estrategia no está exenta de riesgos, ya que puede desencadenar un rechazo agudo del injerto una vez que el virus es controlado. A veces se han explorado tratamientos alternativos, como el uso de leflunomida o cidofovir, aunque con resultados variables y con un perfil de toxicidad que debe manejarse cuidadosamente (142).

1.3.6.1.3 Virus de Epstein-Barr

El EBV es un herpesvirus común que permanece latente en los linfocitos B tras la infección inicial. En la mayoría de las personas esta infección pasa desapercibida o se manifiesta de forma leve. Sin embargo, en el contexto del trasplante renal, y como ocurre con el BK, la inmunosupresión requerida para evitar el rechazo del injerto puede reactivar este virus, generando complicaciones que van desde una viremia asintomática hasta síntomas como fiebre, fatiga, dolor de garganta y adenopatías, e incluso, en casos más graves, PTLD, caracterizada por una proliferación anormal de células B que puede evolucionar hacia un linfoma (145).

La reactivación del EBV es particularmente preocupante en pacientes seronegativos que reciben un injerto de un donante seropositivo. En estos casos, la infección primaria por EBV puede ser más agresiva, aumentando considerablemente el riesgo de desarrollar PTLD. Este riesgo se intensifica con el uso de terapias inmunosupresoras potentes, especialmente aquellas que depletan células T, reduciendo la capacidad del sistema inmune para controlar la proliferación de células infectadas por EBV (145).

La prevención y el manejo temprano de la reactivación del EBV son indispensables para evitar complicaciones graves. Se recomienda la monitorización regular de la carga viral de EBV mediante pruebas de PCR, especialmente en pacientes de alto riesgo. Si se detecta un aumento en la carga viral se puede intervenir de forma temprana, generalmente reduciendo la inmunosupresión, lo que a menudo es suficiente para controlar la replicación del virus. Sin embargo, esta estrategia ha de aplicarse con precaución, ya que reducir la inmunosupresión puede aumentar el riesgo de rechazo del injerto (145).

En situaciones donde la reducción de la inmunosupresión no es suficiente para controlar la enfermedad, se puede recurrir a terapias adicionales. El uso del rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra las células B, ha demostrado ser efectivo en muchos casos de PTLD. En casos más avanzados, se puede considerar la quimioterapia o la radioterapia (145).

1.3.6.1.4 COVID-19

La pandemia de COVID-19 ha supuesto un enorme desafío para la gestión de pacientes inmunosuprimidos, especialmente aquellos que han recibido un trasplante renal. Estos pacientes, debido a su régimen de inmunosupresión crónica, tienen un alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad. La infección por SARS-CoV-2 en receptores de trasplante renal no solo agrava las complicaciones respiratorias típicas del COVID-19 sino que también puede provocar complicaciones renales adicionales, como la lesión renal aguda (AKI), lo que compromete tanto la función del injerto como la supervivencia del paciente (146).

La presentación clínica del COVID-19 en estos pacientes es similar a la de la población general, con síntomas como fiebre, tos, mialgias y dificultad respiratoria, aunque el curso de la enfermedad puede ser más severo. Además, la linfopenia, frecuente en estos pacientes debido a la inmunosupresión, se ha identificado como un factor de pronóstico negativo en el contexto del COVID-19, lo que complica aún más su tratamiento (147).

El manejo de la inmunosupresión en pacientes trasplantados con COVID-19 ha sido objeto de debate. El equilibrio entre mantener la inmunosupresión para prevenir el rechazo del injerto y permitir una respuesta inmunológica efectiva contra el virus es delicado. Las estrategias incluyen la reducción o suspensión de antimetabolitos como el micofenolato mofetilo (MMF) y la azatioprina (AZA), mientras que los inhibidores de la calcineurina (CNI), como el tacrolimus, pueden ser ajustados según la gravedad de la enfermedad. En casos severos, se ha considerado detener completamente los CNI para reducir el riesgo de complicaciones respiratorias graves, aunque esto aumenta el riesgo de rechazo agudo del injerto, por lo que cada caso debe ser evaluado cuidadosamente (146).

El tratamiento del COVID-19 en receptores de trasplante renal sigue en gran medida las pautas aplicadas a la población general, incluyendo el uso de terapias antivirales como el remdesivir y la dexametasona, que han mostrado eficacia en la reducción de la mortalidad en casos graves. La hidroxiclороquina y la azitromicina se utilizaron al principio, pero han tenido resultados mixtos y su uso ha disminuido. Recientemente, se ha introducido el nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, Pfizer, Nueva York, Estados Unidos) como opción en casos de leves a moderados, aunque su uso en pacientes trasplantados debe manejarse con precaución debido a las interacciones con inmunosupresores como el tacrolimus, que pueden aumentar el riesgo de toxicidad, requiriendo ajustes en la dosificación y monitoreo cercano (148).

1.3.6.2 Infecciones por bacterias

Al igual que las infecciones virales, las infecciones bacterianas suponen una complicación común y potencialmente grave en los receptores de trasplante renal, especialmente durante el primer año postrasplante, cuando la inmunosupresión es más intensa. Estas infecciones pueden aparecer como consecuencia de la cirugía, de la estancia hospitalaria prolongada o debido a la reactivación de infecciones latentes. Entre las infecciones más prevalentes en este contexto se encuentran las del tracto urinario (ITU) y las provocadas por *Clostridium difficile* (CDI), que representan una amenaza significativa para la salud de los pacientes trasplantados y pueden afectar la función del injerto si no se tratan adecuadamente.

1.3.6.2.1 Infecciones del tracto urinario

Las ITU son una de las complicaciones bacterianas más frecuentes en los receptores de trasplante renal, con una incidencia significativamente mayor en comparación con la población general. Estas infecciones pueden ocurrir en cualquier momento después del trasplante, pero son más comunes en los primeros meses debido a factores como la manipulación quirúrgica del tracto urinario, el uso de catéteres y el estado de inmunosupresión necesario para prevenir el rechazo del injerto (137).

En los receptores de trasplante renal, las ITU pueden presentarse de manera asintomática o progresar a infecciones más graves, como la pielonefritis, que es especialmente preocupante debido a su capacidad para comprometer la función del injerto si no se trata a tiempo. La cistitis, una infección de la vejiga, es la forma más común de ITU en estos pacientes, pero cuando la infección se extiende al riñón trasplantado el riesgo de daño renal permanente aumenta significativamente. Por ello, la detección y el tratamiento temprano de estas infecciones son fundamentales para proteger la salud del injerto (137).

El manejo de las ITU en pacientes trasplantados requiere un enfoque equilibrado que trate la infección sin comprometer el sistema inmunológico del paciente. El diagnóstico temprano es esencial y se basa en la evaluación de síntomas clínicos y en el análisis microbiológico de la orina

para identificar los patógenos responsables, entre los cuales *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus spp.* son los más comunes (149).

El tratamiento de las ITU en receptores de trasplante renal se basa en el uso de antibióticos seleccionados en función de la susceptibilidad del patógeno identificado, aunque su uso prolongado o inadecuado puede favorecer la resistencia bacteriana, dificultando el manejo de infecciones futuras. Igualmente, la prevención juega un papel crucial e incluye medidas como la retirada temprana de catéteres, la aplicación de técnicas quirúrgicas asépticas y la monitorización regular de la función renal. Además, es básico educar a los pacientes sobre la importancia de una buena hidratación y prácticas de higiene adecuadas para reducir el riesgo de estas infecciones (137).

1.3.6.2.2 *Clostridium difficile*

La infección por CDI es una complicación significativa en pacientes trasplantados renales, a la que son más susceptibles por su inmunosupresión crónica y su frecuente exposición a entornos hospitalarios. En particular, el uso prolongado de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, así como la alteración de la flora intestinal y la colonización previa, aumentan el riesgo de desarrollar esta infección (150).

Esta bacteria puede colonizar el colon y presentar manifestaciones clínicas en receptores de trasplante renal que varían desde síntomas gastrointestinales leves hasta colitis pseudomembranosa, una forma grave que puede provocar trastornos como el megacolon tóxico. Como consecuencia, los pacientes afectados tienen más probabilidad de desarrollar complicaciones graves, AKI entre ellas, y enfrentan un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la población general. Además, la recurrencia de la infección es una preocupación importante, con tasas que pueden superar el 40%, lo que subraya la necesidad de un manejo temprano y adecuado (150).

El tratamiento de la CDI incluye el uso de antibióticos como la vancomicina oral, que es al que se recurre en primera instancia en casos graves. Recientemente, la fidaxomicina ha surgido como una alternativa eficaz, con un menor riesgo de recurrencia. Sin embargo, es fundamental manejar el uso de estos antibióticos con precaución para evitar una disrupción adicional de la microbiota intestinal. El trasplante de microbiota fecal también se ha valorado como opción terapéutica en escenarios recurrentes o graves, aunque su aplicación en pacientes inmunocomprometidos requiere precauciones especiales debido al riesgo de infecciones secundarias (151).

La prevención de la CDI en pacientes trasplantados es esencial y se basa en minimizar el uso innecesario de antibióticos, optimizar la higiene de manos y garantizar una desinfección adecuada en entornos hospitalarios. Implementar estrategias de manejo antibiótico y monitorear la función renal de manera continua son, asimismo, factores clave en la reducción de la incidencia y gravedad de esta infección (150).

1.3.6.3 Infecciones por hongos

Las infecciones por hongos, aunque menos comunes que las bacterianas o virales, constituyen un riesgo nada despreciable para los pacientes trasplantados renales, debido a su alta morbilidad y mortalidad. Los hongos implicados más frecuentemente en estas infecciones son los de los géneros *Candida* y *Aspergillus*, seguidos por *Cryptococcus* y *Trichosporon*. Aunque la incidencia de infecciones fúngicas invasivas (IFI) en estos pacientes es relativamente baja,

oscilando entre el 1% y el 10%, las consecuencias pueden ser graves si no se diagnostican y tratan a tiempo (152).

El riesgo de desarrollar una IFI es mayor durante los primeros seis meses posteriores al trasplante, cuando los pacientes están bajo inmunosupresión intensa. Sin embargo, estas infecciones también pueden aparecer más tarde, lo que evidencia la necesidad de una vigilancia continua. Factores como la diabetes mellitus, el rechazo agudo del injerto y el uso de anticuerpos depletos de linfocitos incrementan significativamente el riesgo de IFI en esta población (152).

El diagnóstico de las IFI en pacientes trasplantados renales es complejo debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas y la dificultad de obtener muestras adecuadas de los tejidos afectados. Para confirmar la infección son imprescindibles diversas analíticas (cultivos fúngicos, detección de antígenos específicos y técnicas de imagen), por lo que el diagnóstico a menudo se retrasa, lo que puede resultar en peores desenlaces clínicos. Por tanto, la monitorización regular y la evaluación temprana ante cualquier sospecha de infección son de la mayor importancia (153).

El tratamiento de las infecciones fúngicas en estos pacientes depende del tipo de hongo involucrado y la gravedad de la infección. Entre los antifúngicos utilizados más habitualmente se cuentan la anfotericina B, el voriconazol y las equinocandinas. El voriconazol es por lo general el tratamiento de elección para la aspergilosis invasiva, mientras que las infecciones por *Candida* suelen tratarse con equinocandinas o fluconazol. Dado que a menudo se requiere un tratamiento prolongado, es crucial manejar cuidadosamente los efectos secundarios de los antifúngicos, en particular la nefrotoxicidad, sobre todo en pacientes cuya función renal está comprometida (154).

1.3.7 Seguimiento postrasplante renal

Como ya se ha mencionado en apartados anteriores, el trasplante renal constituye actualmente el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad renal terminal, proporcionando mejoras significativas tanto en la calidad de vida como en la esperanza de supervivencia. Los avances en técnicas quirúrgicas y el desarrollo de inmunosupresores han transformado esta intervención en una práctica común y eficaz.

A pesar de estos logros, el éxito a largo plazo del trasplante renal está fuertemente vinculado a la eficacia del seguimiento postrasplante y la monitorización rigurosa del órgano trasplantado. Dicho proceso de monitorización se puede llevar a cabo mediante métodos invasivos y no invasivos, cada uno con sus propias ventajas y consideraciones.

1.3.7.1 Técnicas invasivas para la monitorización del órgano trasplantado

La biopsia renal, considerada actualmente como el *gold standard* para diagnosticar la disfunción del injerto renal, es un procedimiento invasivo no exento de riesgos. Según un estudio de 2514 biopsias en pacientes trasplantados renales durante 5 años, alrededor del 20% de las intervenciones presentaron complicaciones menores, mientras que el 1,9% experimentó complicaciones mayores, como hematuria temporal, hematomas localizados y formación de pequeñas fístulas. En algunos casos, estas complicaciones requirieron transfusiones sanguíneas, hospitalización, procedimientos de radiología intervencionista e incluso intervención quirúrgica (155).

La biopsia renal, además de conllevar riesgos, presenta un desafío considerable en la interpretación de resultados debido a su variabilidad. Para abordar esta problemática se han

desarrollado tecnologías innovadoras como el sistema MMDx® (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Estados Unidos), que utiliza *microarrays* y aprendizaje automático (156). Este método ha mostrado una correlación sólida con la histología, particularmente en casos desafiantes, y la información adicional que aporta puede ayudar a reducir el número de biopsias de repetición (157).

Sin embargo, a pesar de las limitaciones mencionadas, el análisis histológico ha demostrado a lo largo del tiempo ser un predictor eficaz del fallo del injerto. Estudios multicéntricos han identificado la presencia de cicatrices en el injerto, la inflamación intersticial, la tubulitis e inflamación microvascular y la existencia de DSA como indicadores predictivos de la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR). Integrando esta información con las más recientes pruebas no invasivas, se logra obtener una comprensión más completa del estado de salud del injerto renal (158).

1.3.7.2 Técnicas no invasivas para la monitorización del órgano trasplantado

La monitorización no invasiva del trasplante renal se realiza comúnmente mediante la comparación de los niveles seriados de creatinina sérica. Sin embargo, las alteraciones en los niveles de creatinina sérica no son específicas y pueden indicar una variedad de procesos intrínsecos, como rechazo agudo, estenosis de la arteria renal, lesión crónica del aloinjerto, recurrencia de la enfermedad original o incluso eventos transitorios como toxicidad aguda por CNI y/o depleción de volumen (159). Además, el daño y el rechazo del injerto pueden manifestarse sin un aumento evidente en la creatinina sérica, y las biopsias protocolarias, a pesar de ser el método tradicional de evaluación, conllevan riesgos que limitan su adopción. Ante esta realidad, se han desarrollado pruebas no invasivas alternativas destinadas a evaluar la función del injerto de manera más segura y eficiente. Estas pruebas abarcan diversas áreas, desde el monitoreo inmunológico hasta la detección de aloanticuerpos y la evaluación de infecciones virales postrasplante (160).

1.3.7.2.1 Monitorización inmunológica

Las pruebas de expresión génica en sangre son técnicas mínimamente invasivas que pueden utilizarse para la monitorización de pacientes trasplantados renales. Entre ellas, la más comúnmente utilizada es TruGraf® (Eurofins Transplant Genomics, Framingham, Estados Unidos), que utiliza tecnología de *microarrays* de ADN para determinar si la expresión génica de un paciente se asemeja más a la de una población de referencia con inmunosupresión adecuada que a la de aquellos con inmunosupresión inadecuada (161). Un estudio llevado a cabo en 99 pacientes trasplantados renales con función renal estable y rechazo confirmado por biopsia informó que TruGraf® tenía un valor predictivo positivo (VPP) bajo del 48%, mientras que el valor predictivo negativo (VPN) era más aceptable, alcanzando el 89% para el rechazo (con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 75%) (162).

Una de las alternativas a TruGraf® es AlloMap™ Kidney (CareDx, Brisbane, Estados Unidos), aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en 2008, que emplea tecnología de NGS y secuenciación de ARN para analizar el perfil de expresión génica, con el propósito de evaluar la quiescencia inmunológica. En un estudio que examinó 235 muestras emparejadas con resultados histológicos (66 casos de rechazo y 169 sin rechazo) de 222 pacientes, se evidenció un VPN del 87% al 95%. Sin embargo, el VPP fue solo del 18% al 40% para el rechazo del aloinjerto, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 66% (163). Otra técnica de expresión génica disponible para evaluar el rechazo es kSORT™ (Kidney Solid Organ Response Test, Immucor, Norcross, Estados Unidos). El test kSORT™ analiza los niveles relativos de

expresión de ARN mensajero para identificar a los pacientes con mayor riesgo de rechazo. A pesar de los resultados alentadores en estudios iniciales, un extenso estudio retrospectivo multicéntrico con 1763 muestras de 1134 pacientes encontró que kSORT™ no pudo validarse para el rechazo agudo en el primer año después del trasplante ($p = 0,46$) (164). Actualmente se está perfeccionando para mejorar su rendimiento.

Por otro lado, tenemos pruebas que examinan la función linfocitaria, como ImmuKnow® (ensayo de función celular inmunológica de Eurofins Viracor, Lenexa, Estados Unidos, también visado por la FDA), capaz de evaluar la inmunosupresión en pacientes trasplantados midiendo los niveles de ATP en células T CD4+ tras la estimulación. Categoriza a los pacientes en tres niveles según los niveles de ATP intracelular: bajo (< 226 ng/ml), moderado (226-524 ng/ml) y alto (> 524 ng/ml). Niveles bajos se asocian con un escenario de sobreinmunosupresión y mayor riesgo de infección, en tanto que niveles altos se relacionan con el rechazo, sugiriendo que los pacientes deben apuntar hacia la zona moderada (165). Otras pruebas celulares funcionales, como Pleximark™ y PlexABMR™ (ambos de Plexision, Pittsburgh, Estados Unidos), se centran en células de memoria T y B específicas de antígenos alogénicos (158).

Una de las tecnologías más prometedoras actualmente, de la que se hablará con detalle en el apartado **1.4.4**, es el uso del ADN libre circulante derivado del donante (dd-cfDNA), una forma no encapsulada de ADN que puede liberarse en respuesta a un daño celular. Por lo pronto, decir que el dd-cfDNA está siendo investigado como un potencial biomarcador para detectar el rechazo del aloinjerto, usando técnicas de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para diferenciarlo del ADN libre circulante (cfDNA) del receptor (166). La combinación de pruebas de dd-cfDNA y expresión génica constituye una solución para mejorar las capacidades diagnósticas de ambas, mejorando el VPP. Un estudio de análisis *post hoc* con 208 pacientes, basado en resultados de biopsias y muestras de sangre, mostró que el VPP mejoró al 81% cuando tanto la expresión génica (TruGraf®) como el dd-cfDNA (TRAC®, también de Eurofins Viracor) resultaron positivos (con un VPN del 88% cuando ambas pruebas fueron negativas) (167).

1.3.7.2.2 Monitorización de aloanticuerpos

Recuérdese, una vez más, que los DSA son producidos por el receptor contra los antígenos HLA del donante. Los DSA pueden causar AMR, siendo una de las principales causas de pérdida del injerto después del trasplante renal (168). Es imprescindible identificar los DSA antes del trasplante renal para evitar el rechazo hiperagudo. Los DSA que se detectan por primera vez después del trasplante renal se denominan DSA *de novo* (dnDSA). Aproximadamente entre el 13% y el 30% de pacientes trasplantados renales desarrollan dnDSA, asociándose estos a un pronóstico más desfavorable. Un estudio llevado a cabo en 508 pacientes (64 con dnDSA) determinó que aquellos sin dnDSA experimentaron una disminución de la eGFR de 0,65 mL/min/1,73m² por año, mientras que la presencia de dnDSA resultó en una disminución de eGFR de 3,63 mL/min/1,73m² por año (169). Se ha observado que factores de riesgo tales como una inmunosupresión inadecuada o infecciones por virus como el BK o el CMV pueden favorecer la aparición de dnDSA (170).

1.3.7.2.3 Virus Torque teno como marcador inmunológico

El virus Torque teno (TTV) ha emergido como un marcador potencial del estado inmunológico en pacientes trasplantados, particularmente en aquellos que han recibido un trasplante renal. Este virus no patogénico, perteneciente a la familia *Anelloviridae*, tiene una prevalencia extremadamente alta y se considera parte del viroma humano (171). Su replicación está controlada por el sistema inmunológico, lo que lo convierte en un indicador indirecto del nivel

de inmunosupresión en estos pacientes. A diferencia de otros virus, el TTV no es afectado por los medicamentos antivirales convencionales, lo que refuerza su potencial como marcador fiable del estado inmunológico en escenarios de trasplante (172).

El interés en el TTV como marcador inmunológico radica en la fuerte correlación observada entre la carga viral del TTV y el riesgo de complicaciones postrasplante. Los estudios han demostrado que una carga baja de TTV se asocia con un mayor riesgo de rechazo del injerto, mientras que una carga alta está relacionada con un incremento en el riesgo de infecciones. Esto sugiere que el TTV podría ser utilizado para ajustar las dosis de los medicamentos inmunosupresores, optimizando el equilibrio entre prevenir el rechazo del injerto y minimizar el riesgo de infecciones. Sin embargo, es esencial considerar que la interpretación de los niveles de TTV debe tener en cuenta factores como la variabilidad genotípica y el tropismo del virus (173).

Además de su uso potencial en la monitorización de la inmunosupresión, el TTV presenta varias ventajas prácticas como marcador. La cuantificación del TTV a través de PCR es un proceso rápido, asequible y fácil de realizar, lo que permite su integración en el seguimiento rutinario de los pacientes trasplantados. Esta simplicidad en la medición, combinada con su capacidad para reflejar el estado inmunológico, convierte al TTV en una herramienta valiosa para mejorar la gestión clínica en pacientes trasplantados (173).

1.3.8 Tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor es un pilar fundamental en la gestión de los pacientes que han recibido un trasplante renal, siendo esencial para prevenir el rechazo del injerto. El principal desafío de este tratamiento radica en lograr un equilibrio óptimo entre la supresión adecuada del sistema inmunológico para proteger el injerto y la minimización de los efectos adversos asociados con la inmunosupresión a largo plazo. Estos efectos incluyen un mayor riesgo de infecciones, la aparición de neoplasias, especialmente cáncer de piel, y complicaciones cardiovasculares, todas ellas preocupaciones significativas en el cuidado prolongado de los pacientes trasplantados.

La estrategia inmunosupresora se adapta de manera personalizada a las necesidades específicas de cada paciente, teniendo en cuenta factores como su riesgo inmunológico, la presencia de comorbilidades y su tolerancia a los medicamentos. Dentro de esta estrategia se distinguen dos fases clave: la terapia de inducción, que se administra en el período perioperatorio para prevenir el rechazo agudo, y la terapia de mantenimiento, que tiene como objetivo preservar la función del injerto a largo plazo mediante un control sostenido de la respuesta inmune.

1.3.8.1 Terapia de inducción

La terapia de inducción es una fase crítica del tratamiento inmunosupresor de los pacientes que han recibido un trasplante renal, diseñada para proteger el injerto durante el periodo más vulnerable inmediatamente después del trasplante. Este tratamiento se administra en el momento del trasplante con el objetivo de modular la respuesta de las células T durante la presentación del antígeno, lo que ayuda a reducir el riesgo de lesión temprana del injerto. Durante esta etapa inicial la respuesta inmunológica del receptor está en su punto máximo de activación frente al nuevo órgano, lo que incrementa significativamente el riesgo de rechazo agudo (Tabla 3) (174).

Agentes inmunosupresores de inducción			
Fármaco	Mecanismo de Acción	Efectos secundarios comunes	Interacciones con otros medicamentos
Basiliximab (Simulect®)	Anticuerpo monoclonal contra IL-2Ra	Reacciones de infusión Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náuseas... Leucopenia	Sin interacciones significativas Riesgo grave de incremento de infecciones con vacunas vivas
Globulina antitimocítica	Anticuerpo policlonal con acciones antilinfocitarias (especialmente células T)	Reacciones de infusión Leucopenia Reactivación de infecciones	Riesgo grave de incremento de infecciones con vacunas vivas
Alemtuzumab (Campath®)	Anticuerpo monoclonal anti-CD52 Depleta células T, linfocitos B y otras células inmunes	Reacciones de infusión Leucopenia	Sin interacciones significativas

Tabla 3. Principales fármacos utilizados en la terapia de inducción. Extraída y modificada de (174).

1.3.8.1.1 Anticuerpos policlonales

Los anticuerpos policlonales fueron los primeros agentes biológicos introducidos en la inmunosupresión clínica aplicada al trasplante. Dentro de este grupo, la globulina antitimocítica se destaca como un tratamiento inmunosupresor clave en la terapia de inducción. La ATG es un anticuerpo policlonal derivado de la inmunización de conejos con timocitos humanos, a partir del cual se obtiene una fracción de IgG que es posteriormente purificada y pasteurizada para su uso clínico.

La acción de la ATG se basa en la lisis de linfocitos periféricos y la inducción de apoptosis en células T activadas, lo que reduce significativamente la respuesta inmunológica del receptor contra el injerto. Con una vida media plasmática de 2 a 4 días y una vida media terminal de aproximadamente 13 días, la ATG proporciona una inmunosupresión efectiva y sostenida durante el periodo crítico postrasplante. A pesar de su eficacia, el uso de la ATG está asociado con una serie de efectos adversos. Entre los más comunes se incluyen la leucopenia y reacciones sistémicas debidas a la liberación de citocinas, que pueden manifestarse como fiebre, escalofríos, hipotensión y edema pulmonar. También se han reportado otras reacciones, como erupciones cutáneas, prurito, trombocitopenia e, infrecuentemente, anafilaxia. Para mitigar estos efectos secundarios es común la administración profiláctica de esteroides, antihistamínicos y paracetamol 30 a 60 minutos antes de iniciar la terapia (175).

La eficacia de la ATG fue inicialmente demostrada en ensayos clínicos realizados en la década de 1970, donde se observó una mejora del 20% en la supervivencia del injerto en comparación con el tratamiento combinado de corticosteroides y AZA (176). Estudios posteriores han confirmado que la terapia de inducción con ATG es superior a la no inducción en regímenes basados en el tacrolimus para la prevención del rechazo agudo, con tasas de rechazo significativamente menores (15% en el grupo de inducción frente a 30% en el grupo sin inducción). Además, cuando se comparó la ATG en combinación con el tacrolimus frente a regímenes basados en la ciclosporina, se observó una menor tasa de rechazo agudo en el grupo tratado con ATG y tacrolimus (15%) en comparación con los tratados con ATG y ciclosporina (21%) o con terapia triple basada en el tacrolimus (25%) (177).

1.3.8.1.2 Receptores de la IL-2

Los receptores de la IL-2 desempeñan un papel destacado en la activación y proliferación de las células T, un proceso central en la respuesta inmunológica que puede llevar al rechazo del injerto en pacientes trasplantados (178). La cadena alfa de este receptor, conocida como CD25, se expresa principalmente en las células T activadas, lo que la convierte en un objetivo específico para la inmunosupresión en el contexto del trasplante renal.

El basiliximab (o Simulect[®], nombre con el que lo comercializa Novartis, Basilea, Suiza) es un anticuerpo monoclonal quimérico diseñado específicamente para inhibir la cadena alfa del receptor de IL-2 (IL-2Ra). Al unirse de manera competitiva a esta subunidad, el basiliximab bloquea la señalización a través del receptor de IL-2, lo que reduce la activación de las células T y, por lo tanto, disminuye el riesgo de rechazo del injerto. Con una vida media terminal de aproximadamente 7 días, este medicamento ofrece una inmunosupresión efectiva con un perfil de interacciones farmacológicas relativamente simple, ya que no se han reportado interacciones significativas con otros fármacos (178).

Los estudios clínicos han confirmado la eficacia del basiliximab en la reducción del rechazo agudo en pacientes trasplantados. En comparación con un placebo, el basiliximab mostró resultados consistentemente favorables, con una disminución significativa en la incidencia de rechazo confirmado por biopsia: un 69% menos a los 3 meses, un 32% menos a los 6 meses y un 28% menos al año posterior al trasplante (179).

En un metaanálisis de Cochrane realizado en 2010, se comparó la eficacia del basiliximab y otros inhibidores de IL-2Ra con la ATG. Los resultados mostraron que, aunque no hubo diferencias significativas en la incidencia de rechazo confirmado por biopsia a los 3 y 6 meses entre los dos tratamientos, la ATG ofreció una ligera ventaja a largo plazo, ya que a un año se observó un 30% más de riesgo de rechazo en los pacientes tratados con fármacos anti-IL-2Ra (174).

1.3.8.1.3 Anti-CD52: alemtuzumab

El alemtuzumab (Campath[®] o Lemtrada[®], Genzyme, Cambridge, Estados Unidos) es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el antígeno CD52, presente en la mayoría de los linfocitos periféricos. Este fármaco se ha utilizado en la inmunosupresión en trasplantes debido a su capacidad para depletar tanto células B como células T, lo que le otorga una potente acción inmunosupresora. Sin embargo, los resultados de su uso han sido variados en comparación con otros agentes como la ATG o los inhibidores de IL-2Ra, lo que ha generado un debate considerable sobre su efectividad y seguridad.

En pacientes con bajo riesgo inmunológico, un estudio mostró que el alemtuzumab estaba asociado con una menor tasa de rechazo agudo al año del trasplante (3%) en comparación con el basiliximab (20%). A pesar de esta ventaja en la reducción del rechazo, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia del paciente o del injerto entre ambos tratamientos. En contraste, en pacientes con alto riesgo inmunológico, la comparación entre el alemtuzumab y la ATG no mostró diferencias en la incidencia de rechazo agudo, aunque algunos estudios sugieren que el alemtuzumab podría ser menos efectivo en términos de supervivencia del injerto y del paciente, especialmente en estos grupos de mayor riesgo (180).

Una preocupación significativa con el uso del alemtuzumab es su efecto prolongado en la depleción de células B y T, lo que puede aumentar el riesgo de infecciones en comparación con la ATG. Aunque se ha discutido ampliamente este riesgo, los resultados de los metaanálisis no reportan diferencias significativas entre el alemtuzumab y la ATG en cuanto a la incidencia de

infecciones, fallo del injerto, rechazo agudo confirmado por biopsia o infecciones crónicas del injerto (181).

Es importante señalar que la mayoría de los estudios sobre el uso del alemtuzumab en terapia de inducción no han sido aleatorizados, lo que limita la capacidad de generalizar sus resultados. A pesar de estos inconvenientes, el alemtuzumab sigue siendo considerado un agente valioso para la terapia de inducción en ciertos contextos, aunque su uso en trasplantes de órganos no está oficialmente aprobado en ningún mercado, estando registrado únicamente para el tratamiento de la esclerosis múltiple y la leucemia linfocítica crónica de células B (174).

1.3.8.2 Terapia de mantenimiento

La terapia de mantenimiento en el trasplante renal tiene como objetivo principal suprimir la respuesta aloinmune del cuerpo hacia el injerto, utilizando una combinación de agentes que actúan en diferentes vías inmunológicas. Este tratamiento se inicia antes o al momento del trasplante y continúa de manera sostenida para asegurar la viabilidad del injerto a largo plazo.

Las guías actuales recomiendan la combinación de un CNI y un agente antiproliferativo, con o sin el uso de corticosteroides. Durante los primeros tres meses, cuando el riesgo de rechazo es mayor, se emplean dosis más altas de inmunosupresores. Posteriormente, estas dosis se ajustan gradualmente para mantener un nivel adecuado de inmunosupresión sin comprometer la seguridad del paciente (Tabla 4) (174).

1.3.8.2.1 Inhibidores de la calcineurina

Los CNI constituyen la piedra angular de la terapia de mantenimiento. Los dos fármacos más utilizados en esta categoría son la ciclosporina y el tacrolimus. Ambos inhiben la calcineurina dentro de los linfocitos T, lo que reduce la transcripción de IL-2 y otras citocinas importantes. Al suprimir estas señales intracelulares, estos medicamentos limitan la activación y proliferación de las células T, minimizando así la respuesta inmune que podría conducir al rechazo del injerto (174).

1.3.8.2.1.1 Ciclosporina

La ciclosporina revolucionó el trasplante de órganos en la década de 1980 al reducir drásticamente las tasas de rechazo (182). Este péptido cíclico lipofílico, aislado del hongo *Hypocladium inflatum gams*, actúa inhibiendo la calcineurina, una enzima crucial en la transducción de señales dependientes de calcio en las células T. Al impedir la activación del factor de transcripción NFAT en las células T, la ciclosporina disminuye la expresión génica que desencadena la respuesta inmunológica, reduciendo así el riesgo de rechazo del injerto.

Disponible en formulaciones orales e intravenosas, la ciclosporina se distribuye ampliamente en el cuerpo debido a su naturaleza lipofílica. Su metabolismo principal ocurre en el hígado a través de la enzima CYP3A del citocromo P-450, lo que la hace propensa a interacciones con otros fármacos, especialmente en pacientes con disfunción hepática. Estas interacciones pueden afectar significativamente los niveles de ciclosporina en el organismo, lo que hace crucial un monitoreo cercano para mantenerla dentro de su estrecho margen terapéutico (174).

Los niveles de ciclosporina se ajustan según el riesgo inmunológico del paciente, la fase del trasplante y otros factores individuales. Durante el primer año postrasplante, cuando el riesgo de rechazo es mayor, se utilizan dosis más altas, que se reducen gradualmente para minimizar los efectos adversos. Entre estos, la nefrotoxicidad es el más común, manifestándose como vasoconstricción renal reversible, que a largo plazo puede conducir a fibrosis intersticial crónica.

Otros efectos secundarios incluyen hipercalcemia, hipomagnesemia, hipertensión, hiperlipidemia y neurotoxicidad (174).

Fármacos usados en terapia de mantenimiento			
Fármaco	Mecanismo de Acción	Efectos secundarios comunes	Interacciones con otros medicamentos
Ciclosporina	Se asocia a la ciclofilina Inhibe la fosfatasa calcineurina y la activación de células T Suprime la síntesis de IL-2 y otras citoquinas	Nefrotoxicidad Hipertensión Neurotoxicidad Hiperplasia gingival Hirsutismo Diabetes mellitus Lisdipidemia Hiperpotasemia	Incremento de nivel con eritromicina, claritromicina, antifúngicos (en particular azoles), verapamilo, diltiazem, amlodipino, pomelo Descenso de nivel con fenitoína, carbamazepina, isoniazina, rifampicina
Tracolimus	Se asocia a FKBP12 Mecanismo de acción similar a la ciclosporina	Similar a la ciclosporina Temblores	Similar a la ciclosporina
Sirolimus Everolimus	Se asocia a FKBP12 Inhibe la rapamicina y la proliferación de células T mediada por IL-2	Neumonía Mala cicatrización de heridas Llagas en la boca Lisdipidaemia Trombocitopenia Edema periférico Proteinuria	Incremento de nivel con eritromicina, claritromicina, antifúngicos (en particular azoles), ácido fusílico Incremento de toxicidad con inhibidores de la calcineurina
Micofenolato mofetilo	Bloquea la síntesis de la purina, previniendo la proliferación de células T y B	Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas (sobre todo), estreñimiento Anemia Leucopenia	Incremento de nivel con aciclovir, valganciclovir Descenso de nivel con inhibidores de la bomba de protones Las quinolonas interfieren con su reciclaje enterohepático La ciclosporina reduce su absorción
Azatioprina	Interfiere con la síntesis de ADN	Pérdida de médula ósea Leucopenia Hepatotoxicidad	Incremento de nivel con alopurinol, febuxostato Descenso del efecto anticoagulante de la warfarina
Corticosteroides	Efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y linfocíticos	Diabetes mellitus Hipertensión Osteoporosis Cambios de estado de ánimo Trastornos del sueño	Pocas interacciones
Belatacept (Nulojix®)	Interfiere en la vía de coestimulación	Leucopenia Desorden linfoproliferativo postrasplante	Interacciones no significativas con otros fármacos

Tabla 4. Principales fármacos utilizados en la terapia de mantenimiento. Extraída y modificada de (174).

1.3.8.2.1.2 Tacrolimus

El tacrolimus es un inmunosupresor macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, que se introdujo en el trasplante renal en los años 90 (183). Desde su implementación se ha destacado por su mayor eficacia en la reducción del rechazo del injerto en comparación con la ciclosporina, lo que ha sido confirmado por varios estudios.

Aunque no comparte estructura con la ciclosporina, el tacrolimus actúa de manera similar al unirse a la proteína FK506 (FKBP) en los linfocitos T, formando un complejo que inhibe la actividad dependiente de calcio. Además, potencia la acción de glucocorticoides y progesterona al prevenir la degradación de estos compuestos. Este fármaco, altamente lipofílico, se distribuye ampliamente en el cuerpo y está disponible tanto en forma oral como intravenosa. Se metaboliza completamente en el hígado e intestino a través del citocromo P450 CYP3A y se excreta principalmente por la bilis (174).

La monitorización de los niveles de tacrolimus es esencial y sigue un enfoque similar al de la ciclosporina. Aunque ambos fármacos comparten varios efectos secundarios, el tacrolimus tiende a ser más diabtogénico, mientras que la hipertensión y la hiperlipidemia son menos frecuentes. Sin embargo, efectos neurológicos como temblores y problemas gastrointestinales son más comunes con el tacrolimus. Por otra parte, con este son menos habituales efectos cosméticos tales como la hiperplasia gingival y el hirsutismo, que sí se dan con la ciclosporina (184).

En la mayoría de los centros de trasplante a nivel mundial se prefiere el tacrolimus, gracias a su mayor eficacia y menor incidencia de rechazo y nefrotoxicidad. No obstante, sus beneficios pueden disminuir a dosis altas, debido al riesgo de toxicidad relacionada con la calcineurina y el aumento de infecciones. La propensión del tacrolimus a causar hipertensión e hiperlipidemia es una preocupación significativa, ya que la enfermedad cardiovascular es todavía la principal causa de muerte en pacientes trasplantados. En cualquier caso, los CNI siguen siendo fundamentales para mantener la función del injerto (184).

Dado que el tacrolimus se metaboliza a través de la enzima hepática CYP3A, es crucial tener en cuenta las interacciones con otros medicamentos para evitar efectos adversos graves de toxicidad, que pueden aparecer al combinarlo con fármacos como la claritromicina o el voriconazol (185).

1.3.8.2.2 Inhibidores de la diana de rapamicina

Los inhibidores de la diana de rapamicina (mTORi) incluyen fármacos como el sirolimus y el everolimus, ambos derivados del hongo *Streptomyces hygroscopicus*. El sirolimus, un antibiótico macrólido, está estructuralmente relacionado con el tacrolimus, mientras que el everolimus es un derivado del sirolimus con mejor biodisponibilidad. Estos agentes son utilizados frecuentemente en el trasplante renal, y su empleo se justifica en gran medida por la necesidad de evitar los efectos adversos asociados a los CNI, como la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. Además, debido a sus efectos antitumorales, se prescriben a receptores de riñón que desarrollan cánceres de piel (174).

Tanto el sirolimus como el everolimus se unen a la proteína de unión a FK506 (FKBP-12) dentro de las células, pero a diferencia del tacrolimus no inhiben la actividad de la calcineurina. En cambio, estos fármacos inhiben de manera específica la diana de rapamicina, lo que les confiere efectos antiproliferativos. Frente a los CNI, que afectan las etapas tempranas de la activación de las células T, los mTORi actúan en fases más avanzadas del ciclo celular, bloqueando la

proliferación de células T y B mediada por la IL-2. El sirolimus también inhibe la proliferación de células musculares lisas y puede potenciar la respuesta inmunitaria contra el cáncer, habiendo sido aprobado para el tratamiento de la linfangioleiomiomatosis y el carcinoma de células renales (186).

Ambos fármacos son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y eliminados a través del tracto gastrointestinal. Debido a su metabolismo es necesario realizar un monitoreo terapéutico, especialmente en receptores de trasplante renal, para alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas. Las interacciones medicamentosas pueden ser significativas, dado que estos agentes son sustratos del sistema P450. La administración conjunta de sirolimus y ciclosporina, por ejemplo, puede resultar en niveles pico elevados de sirolimus (187).

Entre los efectos adversos principales se encuentran los hematológicos, como leucopenia y microangiopatía trombótica (particularmente cuando se combinan con ciclosporina), así como efectos metabólicos, incluyendo hiperlipidemia e hipercolesterolemia. También se observan efectos dermatológicos, como mucositis, acné y problemas en la cicatrización de heridas. Otras complicaciones reconocidas postrasplante renal incluyen edema periférico, proteinuria y la formación de linfoceles (188).

Diversos estudios han demostrado la eficacia de los mTORi como agentes inmunosupresores en el trasplante renal. Las investigaciones que evalúan regímenes en los que se reemplazan los CNI o los agentes antimetabolitos por mTORi han mostrado que la supervivencia del paciente y del injerto es comparable. En un metaanálisis de 33 ensayos clínicos aleatorizados se observó que el uso de mTORi en lugar de CNI no afectó la supervivencia del injerto, y los pacientes presentaron una GFR más alta al cabo de un año. Sin embargo, hubo un mayor riesgo de rechazo agudo y de efectos adversos como dislipidemia y supresión de la médula ósea (189).

En la práctica clínica, los mTORi se utilizan como una estrategia para reducir el uso de CNI, ajustándose a las necesidades específicas de los pacientes y equilibrando los beneficios y los riesgos asociados. No obstante, su uso está limitado por la alta incidencia de efectos secundarios, por lo que se precisa una evaluación cuidadosa cuando se consideran en regímenes inmunosupresores.

1.3.8.2.3 Micofenolato mofetilo

El MMF es un profármaco del ácido micofenólico (MPA), utilizado ampliamente en el trasplante renal debido a su capacidad para inhibir la síntesis de purinas, crucial para la proliferación de células T y B. Al interferir en la síntesis de ADN, el MPA reduce la respuesta proliferativa de estas células, lo que es esencial en la prevención del rechazo del injerto (174).

Tras su administración oral el MMF es rápidamente metabolizado en el hígado a su forma activa, el MPA, que alcanza su pico plasmático entre 1 y 3 horas, con un segundo pico entre 6 y 12 horas debido a la circulación enterohepática. El MPA se elimina principalmente por la orina después de su conversión en ácido micofenólico glucurónido. No se requiere ajuste de dosis en casos de disfunción hepática, a pesar de que el MPA se une extensamente a la albúmina (190).

El uso del MMF puede causar efectos adversos gastrointestinales, que tienden a ser dosis-dependientes, y también puede provocar supresión de la médula ósea, aumentando el riesgo de infecciones oportunistas. Además, está contraindicado en el embarazo debido al alto riesgo de defectos congénitos y aborto espontáneo, por lo que se recomienda cambiar a la AZA antes de la concepción en mujeres en edad fértil (191).

En la década de 1990, varios estudios clínicos demostraron que el MMF es superior a la AZA y al placebo en la prevención de la pérdida del injerto, con una tasa de fracaso significativamente menor a un año postrasplante. Estos hallazgos llevaron a que la mayoría de los centros de trasplante adoptaran el MMF como el antimetabolito preferido (174).

1.3.8.2.4 Azatioprina

La AZA fue el primer inmunosupresor en ser utilizado de manera generalizada en trasplantes de riñón y otros órganos. Aunque su uso ha disminuido tras la introducción del MMF y el tacrolimus en la década de 1990, sigue siendo una opción en casos de intolerancia al MMF o en mujeres que planean quedar embarazadas (192).

La AZA es un profármaco que se convierte en 6-mercaptopurina, un antagonista de las purinas que inhibe la proliferación de linfocitos, con lo que se previene el rechazo del injerto. Tras la administración oral la AZA se metaboliza rápidamente, con una vida media en suero corta. Además de bloquear la síntesis de ADN, la AZA inhibe la señalización del CD28 y promueve la apoptosis de las células inmunitarias (192).

Es crucial considerar las interacciones farmacológicas, ya que inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol pueden aumentar la toxicidad de la AZA al interferir con su metabolismo. La deficiencia en la actividad de la enzima TPMT en algunos pacientes también incrementa el riesgo de mielosupresión grave, lo que hace necesario un monitoreo previo al inicio del tratamiento. Los efectos secundarios más comunes de la AZA incluyen problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos y hepatitis. Debido a estos efectos y a la existencia de alternativas más efectivas y seguras, la AZA ha sido relegada en muchos protocolos de inmunosupresión, aunque sigue siendo una opción valiosa en situaciones específicas (174).

1.3.8.2.5 Corticosteroides

Los corticosteroides fueron de los primeros medicamentos utilizados para prevenir el rechazo en los trasplantes de órganos sólidos. En la década de 1960 se documentaron sus efectos positivos en el trasplante renal y se adoptaron con rapidez, especialmente en combinación con la AZA, como parte de la terapia de mantenimiento estándar (174).

Durante la cirugía de un trasplante renal es común administrar dosis altas de metilprednisolona, que luego se reducen gradualmente a una dosis baja a largo plazo. También se utilizan dosis pulsadas para tratar episodios de rechazo agudo. No obstante, el uso prolongado de corticosteroides conlleva efectos secundarios significativos, como diabetes, hipertensión, osteoporosis y aumento de peso. Aunque la eliminación total de los esteroides puede aumentar el riesgo de rechazo agudo, estas preocupaciones han llevado al desarrollo de estrategias para minimizar su uso, como la reducción de la dosis o la retirada temprana, especialmente en pacientes con bajo riesgo de rechazo (174).

1.3.8.2.6 Betalecept

El belatacept (Nulojix®, Bristol-Myers Squibb, Nueva York, Estados Unidos), aprobado en 2011 como el primer bloqueador de la coestimulación en el trasplante, es una terapia biológica innovadora utilizada para el mantenimiento inmunosupresor en receptores de trasplantes. Este agente es una proteína de fusión del antígeno 4 de linfocitos T (CTLA-4) que se une a los receptores CD80/86 en las APL, interfiriendo selectivamente en la vía de coestimulación necesaria para la activación de las células T (174).

El belatacept se administra exclusivamente por infusión intravenosa, comenzando el día del trasplante y continuando con infusiones mensuales. Tiene una vida media de aproximadamente 7 días, lo que permite este régimen de dosificación menos frecuente en comparación con otros inmunosupresores (174).

Aunque el belatacept ofrece ventajas como la ausencia de nefrotoxicidad, su uso está limitado a pacientes que son seropositivos para el EBV o aquellos con un estado serológico desconocido, debido al riesgo incrementado de desarrollar trastornos linfoproliferativos postrasplante, tal como se observó en estudios clínicos de fase III (174).

1.4 Biomarcadores serológicos, celulares y genómicos en el trasplante

En el campo del trasplante renal, la detección temprana y el monitoreo continuo de la función del injerto son esenciales para asegurar su longevidad y el bienestar del paciente. Tradicionalmente, la biopsia renal ha sido el método de referencia para evaluar la salud del injerto y detectar signos de rechazo. Sin embargo, como ya se comentó anteriormente, este procedimiento es invasivo y conlleva ciertos riesgos, lo que limita su frecuencia de uso. Consecuentemente, puede no captar de manera adecuada los cambios dinámicos en la función del injerto a lo largo del tiempo.

Por esta razón se ha puesto un creciente énfasis en el desarrollo de biomarcadores no invasivos que puedan ofrecer una evaluación continua y precisa del estado del injerto renal. Estos biomarcadores tienen el potencial de proporcionar información en tiempo real sobre la viabilidad del injerto, permitiendo la detección temprana de complicaciones como el rechazo agudo o la toxicidad por medicamentos. Aunque se han utilizado biomarcadores tradicionales como la creatinina sérica y la proteína en orina, su sensibilidad y especificidad son limitadas, lo que subraya la necesidad de identificar y validar nuevos marcadores que puedan mejorar la exactitud del diagnóstico.

Con las terapias inmunosupresoras actuales la detección del rechazo subclínico es infrecuente, lo que ha llevado a que muchas unidades clínicas reduzcan la frecuencia de biopsias de rutina debido a los riesgos asociados con el procedimiento. Esto enfatiza la urgencia de encontrar biomarcadores no invasivos que permitan la detección temprana del rechazo subclínico, posibilitando intervenciones a tiempo y ajustes en la inmunosupresión (193).

En los sucesivos apartados se analizarán y discutirán nuevos biomarcadores serológicos, urinarios, celulares, genómicos y transcriptómicos, así como modelos de predicción computacional, que podrían representar un avance significativo en el manejo del trasplante renal. Dichos apartados, a excepción de lo referente al cfDNA, se fundamentan en la información recopilada en la revisión (194). Este trabajo, uno de los que se presentan en esta tesis doctoral, se basó en un análisis riguroso y exhaustivo de publicaciones científicas relevantes sobre monitorización y evaluación del trasplante.

1.4.1 Biomarcadores serológicos

En el trasplante renal, los marcadores serológicos son imprescindibles para evaluar la función del injerto y detectar complicaciones potenciales. Entre estos biomarcadores, la cistatina C (CysC) ha emergido como una alternativa superior a la creatinina para evaluar la función del riñón. Al ser un inhibidor de proteasas cisteínicas, los niveles elevados de CysC se correlacionan

con el deterioro de la función renal y episodios de rechazo, permitiendo una intervención más temprana y precisa en las primeras semanas postrasplante (195,196).

Complementando a la CysC, la osteopontina (OPN) destaca por su papel en la remodelación tisular y la respuesta inmune. Niveles elevados de OPN en suero han sido asociados con episodios de rechazo agudo, lo que sugiere que su uso como biomarcador podría mejorar la detección temprana de disfunciones del injerto, incluso antes de que se manifiesten cambios clínicos evidentes (197–199).

La clusterina, otra proteína serológica relevante, está implicada en procesos de apoptosis y reparación celular. Su aumento en pacientes trasplantados sugiere la presencia de daño subletal en el riñón y se ha vinculado con retrasos en la función del injerto. Este marcador ofrece una visión temprana de posibles complicaciones que pueden no ser detectadas por otros métodos de monitoreo (200–202).

Finalmente, la quimiocina CXCL13, crucial para la atracción de células B y T foliculares, desempeña un papel importante en la respuesta inmune adaptativa. Niveles elevados de CXCL13 en suero se han identificado como precursores de la formación de anticuerpos HLA postrasplante, posicionándola como un biomarcador clave para predecir el desarrollo de estos anticuerpos y mejorar la monitorización del injerto renal (203). En conjunto, estos novedosos marcadores serológicos ofrecen una herramienta integrada que permite un seguimiento más preciso y proactivo de los pacientes trasplantados, mejorando así la capacidad de intervenir tempranamente ante posibles complicaciones y optimizando los resultados a largo plazo del trasplante renal.

1.4.2 Biomarcadores urinarios

Los biomarcadores urinarios son igualmente fundamentales en el seguimiento de pacientes trasplantados renales, ya que permiten una evaluación directa y no invasiva del daño renal y de la función del injerto. Entre estos, la lipocalina asociada a la gelatinasa neutrófila (NGAL) se destaca como uno de los principales. La NGAL se eleva rápidamente en respuesta a la inflamación y al daño tubular renal, y su detección en la orina pocas horas después de la cirugía ofrece una ventana temprana para identificar disfunciones renales postrasplante. Este biomarcador ha demostrado ser un predictor fiable de la función renal a largo plazo cuando se mide en el tercer día postrasplante, lo que lo convierte en una herramienta clave para la evaluación temprana del injerto (204,205).

Otro biomarcador urinario significativo es la molécula-1 de lesión renal (KIM-1). Este marcador se expresa en las células tubulares renales tras una lesión, y su presencia en la orina indica daño tubular y potencial rechazo del injerto. KIM-1 ha mostrado una fuerte correlación con la disfunción crónica del injerto, lo que lo posiciona como un indicador valioso para predecir el rechazo renal y evaluar la gravedad del daño tubular en los pacientes trasplantados (206).

La CXCL-10 tiene, asimismo, un rol destacado en la monitorización del injerto renal. Esta quimiocina, implicada en la regulación de la respuesta inflamatoria, ha demostrado ser más sensible y específica que la creatinina para la detección temprana de rechazo agudo y otras complicaciones renales. La combinación de CXCL-10 con otros biomarcadores urinarios permite mejorar la precisión diagnóstica y facilita intervenciones más oportunas. Además, aunque la OPN es relevante como marcador serológico, su detección en la orina también ha sido asociada con inflamación y daño renal, especialmente en el contexto de rechazo agudo, lo que refuerza la utilidad de la CXCL-10 como un biomarcador integral en el monitoreo del injerto (207–209).

1.4.3 Biomarcadores celulares

Los biomarcadores celulares también desempeñan un papel importante en el monitoreo del estado inmunológico de los pacientes trasplantados. Tradicionalmente, se han utilizado mediciones como los porcentajes de poblaciones celulares específicas, la expresión de moléculas coestimuladoras (por ejemplo CD28, CD69 y CD95) y la producción de citocinas solubles o intracitoplasmáticas (210,211). Estos marcadores han sido de gran utilidad en la práctica clínica, no solo en los trasplantes renales, también en los hepáticos y cardíacos, donde han ayudado a establecer modelos predictivos para el rechazo y la eficacia de la inmunosupresión. Un ejemplo notable es el ya mencionado ensayo ImmuKnow®, que se ha incorporado en muchos centros de trasplante para monitorizar el rechazo, la infección y la inmunosupresión (212).

En los últimos años, la investigación ha evolucionado hacia la identificación de células con funciones regulatorias más que efectoras. Entre los principales protagonistas de esta nueva línea de estudio se encuentran los linfocitos Treg, Tfh y Breg y las células supresoras mieloides (212–214).

Respecto a las células Tfh, recuérdese que son una subclase de linfocitos que asisten a las células B en la producción de anticuerpos dentro de los folículos B circulantes. Estas células han sido asociadas con el desarrollo de anticuerpos dnDSA y el rechazo del injerto, tanto agudo como crónico. Por otro lado, las células Breg parecen inhibir la diferenciación de las células Tfh y la producción de células plasmáticas, desempeñando un papel crucial en la modulación de la respuesta inmunitaria y la prevención del rechazo (215).

En este contexto, también es relevante la función de las moléculas involucradas en la diferenciación y activación de las células B, como BLYS-BAFF, que modula la supervivencia y proliferación de estas células a través de receptores específicos (BR3/BAFF-R, TACI y APRIL). Estas vías moleculares convergen en procesos clave para la activación, proliferación o supresión celular, y son de gran importancia para la producción de anticuerpos y la regulación de la respuesta inmunitaria en el trasplante (206,216).

1.4.4 Biomarcadores genómicos y transcryptómicos

En los últimos años, el campo del trasplante de órganos ha avanzado considerablemente con la incorporación de plataformas ómicas y el análisis de grandes conjuntos de datos. Estas tecnologías han permitido la identificación y seguimiento de firmas moleculares complejas en biopsias de tejidos y células circulantes, abriendo nuevas oportunidades para optimizar el manejo de los trasplantes. Recuérdense, entre ellas, las técnicas genómicas de las que se habló en relación con la monitorización inmunológica, y otras como AlloSure® (CareDx), OmniGraf™ (Eurofins Transplant Genomics) y Qsant™ (Nephrosant, Brisbane, Estados Unidos), desarrolladas para monitorear la función renal y ajustar la terapia inmunosupresora en pacientes trasplantados. Estas herramientas ofrecen un enfoque más personalizado del tratamiento, permitiendo adaptar las intervenciones médicas según el perfil molecular específico de cada paciente (217–219).

En paralelo, la investigación sobre micro ARN (miRNA) ha revelado su papel central en la regulación de la respuesta inmune tras el trasplante. Los miRNA se están posicionando como biomarcadores prometedores para la detección del rechazo y la evaluación de la tolerancia inmunológica. Por ejemplo, el miR-142-3p ha sido vinculado con la tolerancia operativa en

pacientes con trasplante renal, mientras que el miR-155 ha mostrado estar relacionado con la resistencia al tratamiento con rituximab (220).

También se han identificado otros miRNA, como el miR-142-5p y el miR-338-5p, que están asociados con complicaciones como la isquemia, la reperfusión y el rechazo celular agudo, así como con procesos patológicos como la fibrosis intersticial y la atrofia tubular. Estos hallazgos resaltan la utilidad de los miRNA como herramientas diagnósticas y de monitoreo en el contexto del trasplante (221).

Asimismo, el estudio de la epigenética, en particular la metilación del ADN, está emergiendo como un área de gran interés en la medicina del trasplante. Las alteraciones epigenéticas pueden influir significativamente en la evolución postrasplante, abriendo nuevas posibilidades para la personalización del tratamiento y la mejora de los resultados a largo plazo en los pacientes (222,223).

Mención especial merece el cfDNA, un biomarcador no invasivo con un potencial significativo en diversas áreas de la medicina, especialmente en el ámbito de los trasplantes de órganos. Este ADN, compuesto por fragmentos degradados liberados en la sangre y otros fluidos corporales, está presente en todos los individuos, pero su concentración se incrementa notablemente en condiciones patológicas, ofreciendo una valiosa herramienta para el diagnóstico y la monitorización de diversas enfermedades.

1.4.4.1 ADN libre circulante

Su detección inicial se remonta a 1948, cuando los científicos franceses Mandel y Métais identificaron cfDNA en pacientes con lupus eritematoso sistémico (224). Sin embargo, no fue hasta la década de 1970 cuando este biomarcador comenzó a adquirir relevancia clínica al descubrirse que, en pacientes con cáncer, el cfDNA incluye fragmentos de ADN tumoral que permiten detectar y monitorear la enfermedad mediante análisis de sangre. Este avance fue fundamental, ya que se constató que las células tumorales no solo liberan cfDNA al torrente sanguíneo, sino que estos fragmentos también conservan las alteraciones genéticas y epigenéticas características del tumor (225). Poco después, el análisis de cfDNA fetal en el plasma materno empezó a utilizarse para estudiar incompatibilidades de RH y detectar aneuploidías cromosómicas (226).

En el contexto de los trasplantes, el dd-cfDNA se ha posicionado como una herramienta prometedora para la monitorización del rechazo de injertos. A finales de la década de 1990 se logró identificar por primera vez dd-cfDNA en plasma y orina de receptores de órganos sólidos, lo que marcó un avance significativo en la posibilidad de detectar el rechazo de forma no invasiva (227). Esta técnica se ha perfeccionado con el tiempo, permitiendo la detección precisa de dd-cfDNA en pacientes trasplantados, sin necesidad de genotipado previo, mediante la identificación de SNP específicos que diferencian el ADN del donante del receptor. Un aumento en los niveles de dd-cfDNA en el receptor puede indicar daño en el injerto, actuando como un indicador temprano de rechazo.

La necesidad de métodos no invasivos como el cfDNA es particularmente relevante en el trasplante renal, donde la biopsia sigue siendo la herramienta de referencia para evaluar la salud del injerto. Pero ya se ha insistido en que las biopsias son procedimientos invasivos que conllevan riesgos significativos, como hemorragias y otras complicaciones graves, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas diagnósticas menos agresivas. En este contexto, el cfDNA se presenta como una solución prometedora al permitir una evaluación precisa del injerto

mediante un análisis genético que permite eliminar los riesgos asociados a los procedimientos tradicionales (193).

1.4.4.1.1 El cfDNA en el cuerpo humano

El cfDNA está compuesto por fragmentos de ADN de doble cadena presentes en diversos fluidos biológicos, como la sangre y la orina. Estos fragmentos, en su mayoría, tienen una longitud que varía entre 150 y 180 pb, lo que sugiere que su principal origen es la apoptosis celular. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente aquellos con cáncer, se observan fragmentos de mayor tamaño, que pueden llegar hasta 21 kpb, originados por procesos necróticos, donde la muerte celular es más caótica y desordenada. Estos fragmentos de cfDNA no circulan libremente en el torrente sanguíneo, sino que suelen estar asociados a fosfolípidos y a proteínas presentes en la superficie celular, lo que les proporciona estabilidad y facilita su transporte dentro del organismo. La acción de enzimas hidrolíticas, que degradan estas proteínas de unión, puede liberar los fragmentos de cfDNA al torrente sanguíneo, permitiendo su detección (228).

La concentración de cfDNA en la sangre puede variar considerablemente entre individuos y depende en gran medida de su estado de salud. Por ejemplo, en pacientes diagnosticados con cáncer, los niveles de cfDNA pueden superar los 1000 ng/ml, mientras que en personas sanas rara vez se encuentran concentraciones superiores a 100 ng/ml. Además, los niveles de cfDNA no son constantes dentro de una misma patología, sino que fluctúan según el estado de la misma. Se ha observado que los pacientes en etapas iniciales del cáncer presentan concentraciones de cfDNA más bajas en comparación con aquellos en fases avanzadas, particularmente en casos de metástasis extendida, donde el daño celular es más significativo y continuo (228).

Los mecanismos que controlan la formación, liberación y eliminación del cfDNA aún no se comprenden por completo. Se sabe que la vida media del cfDNA en el torrente sanguíneo varía entre 16 minutos y 2 horas y media. Una vez liberado en la sangre, el cfDNA puede ser transportado al hígado o al bazo, donde es degradado por macrófagos mediante la acción de la enzima DNAsa I. Otra ruta importante para su eliminación es a través del filtrado renal y su excreción en la orina. Además, el cfDNA puede unirse a proteínas en la superficie celular, lo que facilita su transporte a otras células para su degradación o incluso hacia el núcleo celular. Este proceso de unión está influenciado por factores como el pH, la temperatura y la presencia de inhibidores específicos, que pueden afectar tanto la estabilidad como la vida media del cfDNA en el organismo (228).

1.4.4.1.2 Tipos de cfDNA

El cfDNA, debido a su presencia en diversos fluidos corporales y su capacidad para reflejar diferentes estados patológicos, se ha convertido en un valioso biomarcador en la medicina moderna. Existen varios tipos de cfDNA que se han identificado como particularmente útiles en el diagnóstico y monitoreo de diversas enfermedades. Entre ellos destacan el cf-mtDNA (ADN mitocondrial libre circulante), que se asocia con daños mitocondriales y procesos inflamatorios; el ctDNA (ADN tumoral libre circulante), ampliamente utilizado en oncología para detectar y monitorear mutaciones tumorales; el cffDNA (ADN fetal libre circulante), que se emplea en el diagnóstico prenatal no invasivo para detectar anomalías genéticas; y el ya mencionado dd-cfDNA, crucial en el seguimiento de trasplantes de órganos para detectar signos tempranos de rechazo (Tabla 5) (228).

Tipos de pruebas ADN libre circulante	Abreviatura	Posibles aplicaciones
ADN mitocondrial libre circulante	cf-mtDNA	Marcador de diagnóstico y prevención en diferentes fases de enfermedades, marcador de muerte celular y lesiones tisulares no específicas
ADN tumoral libre circulante	ctDNA	Marcador para diagnóstico oncológico, monitorización del desarrollo tumoral
ADN fetal libre circulante	cffDNA	Diagnóstico prenatal, detección de defectos fetales
ADN libre circulante derivado del donante	dd-cfADNA	Evaluación de complicaciones postrasplante

Tabla 5. Distintos tipos de cfDNA. Extraída y modificada de (228).

1.4.4.1.2.1 ADN mitocondrial libre circulante

El cf-mtDNA consiste en fragmentos de ADN mitocondrial presentes en fluidos biológicos como la sangre y la orina. Este ADN, con una estructura circular y compacta de 16569 pares de bases, tiene la capacidad de activar la respuesta inmunitaria innata debido a su origen bacteriano. Al interactuar con el sistema inmunológico, el cf-mtDNA puede desencadenar procesos inflamatorios, teniendo una presencia relevante en diversos desórdenes etiológicos (229).

El cf-mtDNA puede encontrarse en diversas formas, tales como fragmentos libres en el plasma, ADN encapsulado en vesículas extracelulares o incluso mitocondrias completas liberadas al entorno extracelular. Los mecanismos que facilitan su liberación incluyen procesos como apoptosis, necrosis, autofagia y secreción activa. Estas distintas formas y vías de liberación del cf-mtDNA indican su origen múltiple y sugieren que su transporte dentro del cuerpo puede involucrar diferentes procesos celulares.

Una característica importante del cf-mtDNA es su resistencia a la degradación, lo que lo convierte en un biomarcador estable y útil. En general, los fragmentos de cf-mtDNA son más cortos que los de ADN nuclear libre, pero también se han observado fragmentos más largos. Esta resistencia se debe en parte a la capacidad del cf-mtDNA para asociarse con vesículas y proteínas de superficie, lo que lo protege en el entorno extracelular (229).

El cf-mtDNA se ha relacionado con diversas patologías. En el cáncer, se ha observado que la cantidad y la fragmentación del cf-mtDNA están correlacionadas con la progresión tumoral; los fragmentos más cortos de cf-mtDNA, por ejemplo, pueden indicar una mayor carga tumoral y podrían derivar de células tumorales que han sufrido necrosis. Además, se ha descubierto que las microvesículas pueden transportar el genoma mitocondrial completo y transferirlo a otras células, lo que tiene implicaciones en la reactivación de células tumorales latentes y en la resistencia a tratamientos quimioterapéuticos (230).

En determinadas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson, se ha documentado una reducción en los niveles de cf-mtDNA en el líquido cefalorraquídeo. Esta disminución podría ser un indicador temprano de neurodegeneración, aunque su utilidad clínica como biomarcador en estas enfermedades aún no está completamente establecida. Este hallazgo subraya el potencial del cf-mtDNA no solo como un marcador de daño celular, sino también como una herramienta para el diagnóstico temprano y el seguimiento de estas y otras condiciones patológicas (231).

1.4.4.1.2.2 ADN tumoral libre circulante

El ctDNA se ha consolidado como un biomarcador clave en la oncología moderna, permitiendo una comprensión detallada del comportamiento biológico de los tumores. A diferencia del cf-mtDNA, que proviene de fragmentos de ADN liberados desde el interior de las células, el ctDNA se origina a partir de fragmentos de ADN liberados al torrente sanguíneo por células tumorales. Estos fragmentos, que pueden derivar directamente del tumor primario o de células tumorales circulantes presentes en la sangre o en los sistemas linfáticos, no solo contienen las alteraciones genéticas y epigenéticas de las células tumorales de origen, sino que también reflejan la dinámica y evolución del tumor. Esta capacidad del ctDNA para captar tanto las características genómicas como epigenéticas del tumor lo convierte en un valioso marcador clínico, útil no solo para la detección temprana del cáncer, sino también para el seguimiento de su progresión y la personalización de terapias (232).

Un factor determinante en la precisión del ctDNA como biomarcador es la fracción alélica tumoral circulante (cTAF), que representa la cantidad de ctDNA presente en circulación respecto al total de cfDNA del individuo. Se ha observado que la cTAF generalmente aumenta con el avance del estadio clínico del cáncer, lo que sugiere una mayor liberación de ADN al torrente sanguíneo a medida que el tumor progresa. Sin embargo, existe una variabilidad considerable en la cTAF, no solo entre diferentes tipos de cáncer sino también dentro de un mismo estadio clínico, lo que indica que el estadio por sí solo no determina la cantidad de ctDNA en circulación. Esta variabilidad sugiere que algunos tipos de cáncer liberan más ctDNA, incluso en etapas tempranas, lo que puede estar relacionado con una mayor actividad proliferativa y metabólica del tumor (233).

La cTAF se ha demostrado como un indicador más preciso del comportamiento biológico de los tumores en comparación con otros marcadores pronósticos tradicionales, como el tipo de cáncer o el estadio clínico. Los tumores con una cTAF elevada suelen ser más agresivos, de ahí la importancia del ctDNA en la identificación de cánceres con alto impacto clínico. Además, se ha establecido una relación clara entre una mayor cTAF y una mayor eficacia en la detección de señales de cáncer a través del ctDNA, lo que refuerza su relevancia en las pruebas de detección temprana de múltiples tipos de cáncer (234).

1.4.4.1.2.3 ADN fetal libre circulante

El cffDNA ha revolucionado la medicina prenatal al ofrecer una herramienta no invasiva para evaluar el desarrollo fetal y la salud del embarazo. Originado en la placenta, este ADN se libera en la sangre materna desde finales del primer trimestre, lo que permite su uso en la detección temprana de aneuploidías cromosómicas. Los análisis basados en cffDNA emplean marcadores específicos de metilación para identificar anomalías genéticas sin depender del sexo o genotipo del feto (235).

El cffDNA es especialmente útil debido a su tamaño más pequeño en comparación con el ADN libre materno, lo que facilita la estimación de la fracción fetal y mejora la sensibilidad de las pruebas. Este ADN tiene la capacidad de reflejar el genoma completo del feto, abriendo la posibilidad de desarrollar evaluaciones genéticas más amplias durante el embarazo. Además, su rápida eliminación del cuerpo materno tras el parto permite realizar pruebas en embarazos consecutivos sin interferencias de gestaciones anteriores (236).

En cuanto a sus aplicaciones clínicas, el cffDNA ha demostrado ser una herramienta versátil y eficaz no solo en la detección de aneuploidías, sino también en el diagnóstico de enfermedades

monogénicas y en la evaluación de la salud placentaria. Por ejemplo, se ha utilizado para identificar trisomías como el síndrome de Down, así como para detectar condiciones menos comunes como el síndrome de Edwards y el síndrome de Patau. Además, su capacidad para reflejar cambios en la salud de la placenta lo convierte en un marcador valioso en la monitorización de condiciones como la preeclampsia, donde un aumento en los niveles de cffDNA podría indicar daño placentario o estrés (237).

Otra aplicación significativa del cffDNA es en la detección de trastornos genéticos hereditarios a través de pruebas que buscan mutaciones específicas en el ADN fetal. Esto es particularmente útil en embarazos con alto riesgo de enfermedades genéticas, permitiendo una intervención temprana y planificación médica adecuada. Además, la investigación actual explora su potencial en la predicción de complicaciones como el parto prematuro, donde se ha observado que niveles anormales de cffDNA podrían correlacionarse con un mayor riesgo de este tipo de eventos adversos (238).

1.4.4.1.2.4 ADN libre circulante derivado del donante

El dd-cfDNA ha emergido como un biomarcador no invasivo de referencia en el campo de la medicina de trasplantes. Este biomarcador permite la detección temprana y precisa de complicaciones relacionadas con el injerto, como el rechazo, mediante el análisis de fragmentos de ADN que se liberan del órgano trasplantado al torrente sanguíneo del receptor. A lo largo de las últimas décadas, el dd-cfDNA ha revolucionado el monitoreo postrasplante, proporcionando una alternativa efectiva a las biopsias invasivas y ofreciendo una herramienta valiosa para la personalización de los tratamientos inmunosupresores y la mejora de los resultados a largo plazo en los pacientes trasplantados.

1.4.4.1.2.4.1 Descubrimiento y desarrollo del dd-cfDNA

El concepto de microquimerismo, que se refiere a la mezcla de material genético entre donante y receptor durante un trasplante, marcó un hito en la medicina de trasplantes durante la década de 1990. En 1998, un grupo de investigadores liderado por Lo hizo un descubrimiento revolucionario al identificar material genético del cromosoma Y en el plasma de mujeres que habían recibido órganos de donantes masculinos (227). Este hallazgo representó la primera evidencia de dd-cfDNA en pacientes trasplantados, abriendo nuevas posibilidades para el monitoreo no invasivo de los trasplantes.

Inicialmente, la detección de dd-cfDNA se realizaba mediante métodos básicos como la citometría y la tinción celular, que permitían identificar células del donante en el organismo del receptor. Sin embargo, estas técnicas eran limitadas en cuanto a su precisión y sensibilidad, lo que impulsó el desarrollo de métodos moleculares más avanzados. La PCR cuantitativa específica de HLA fue uno de los primeros enfoques utilizados para la detección de dd-cfDNA. Este método se centraba en amplificar secuencias de ADN específicas del HLA del donante, facilitando la distinción entre el ADN del donante y el del receptor. Sin menoscabo de su utilidad, la técnica presentaba carencias significativas, especialmente en la diferenciación de pares donante-receptor con tipificación HLA compatible (193).

El panorama cambió drásticamente en 2011 con la introducción de la PCR digital y la genotipificación basada en SNP. Estas innovaciones permitieron detectar diferencias muy sutiles en las frecuencias alélicas entre el ADN del donante y el receptor, logrando una precisión sin precedentes. Este enfoque fue optimizado aún más en 2016, cuando se demostró que era posible cuantificar los niveles de dd-cfDNA mediante el análisis de tan solo 266 SNP

cuidadosamente seleccionados. Esto no solo redujo el tiempo y los recursos necesarios para la prueba, sino que también facilitó su implementación en la práctica clínica (239).

En la actualidad, la detección de dd-cfDNA ha experimentado una nueva revolución con la incorporación de la secuenciación de nueva generación, que permite medir con gran exactitud la fracción de ADN del donante en el receptor. Este método se basa en la secuenciación dirigida de marcadores indel, pequeñas inserciones o deleciones en el genoma, para identificar diferencias genéticas específicas entre ambos ADN. A través de un proceso de amplificación y secuenciación, es posible determinar la proporción de ADN del donante en las muestras postrasplante con gran finura. Se trata, en definitiva, de un avance de gran impacto en la detección temprana y no invasiva de rechazos de injertos, que ha mejorado significativamente el manejo clínico de los pacientes trasplantados (240).

A pesar de estos progresos tan sustanciales, el manejo del dd-cfDNA presenta no pocas dificultades, como se verá enseguida. Además, aunque la tecnología ha mejorado, su aplicación generalizada es problemática debido a los costos y la necesidad de equipamiento especializado (193).

1.4.4.1.2.4.2 Mecanismos de liberación y dinámica del dd-cfDNA

El dd-cfDNA, que aparece en el torrente sanguíneo del receptor después de un trasplante de órgano, se libera por las células del injerto como consecuencia de la muerte celular. Este proceso puede ser provocado por necrosis, apoptosis o daño causado por la respuesta inmune del receptor. Justo después del trasplante, los niveles de dd-cfDNA aumentan notablemente, lo que refleja el estrés y el daño celular agudo que sufre el órgano mientras se adapta a su nuevo entorno. Esta elevación inicial, que puede superar el 5% de la fracción alélica, es temporal. En condiciones normales, los niveles de dd-cfDNA disminuyen rápidamente a valores bajos, generalmente por debajo del 1%, a medida que el injerto se estabiliza y la inflamación disminuye (241).

No obstante, la dinámica del dd-cfDNA es compleja y está influenciada por diversos factores que deben considerarse con atención en su interpretación. Un aumento sostenido en los niveles de dd-cfDNA, especialmente después del período inicial postrasplante, puede ser un indicador temprano de rechazo del injerto, ya sea mediado por células T o por anticuerpos. En condiciones normales, los niveles de dd-cfDNA suelen oscilar entre el 0,21% y el 0,39%; cualquier incremento significativo por encima de estos valores es motivo de preocupación, y niveles superiores al 1% pueden sugerir un riesgo elevado de rechazo o daño en el injerto (241).

Además, el tipo de órgano trasplantado también influye en la cantidad de dd-cfDNA liberado, con órganos como el hígado y los pulmones mostrando patrones de liberación diferentes en comparación con los riñones o el corazón. Factores como el sobrepeso y las condiciones hematológicas del receptor también pueden alterar los niveles de dd-cfDNA. Por ejemplo, la obesidad puede afectar la fracción alélica del dd-cfDNA debido a un aumento en la apoptosis en el tejido adiposo, lo que podría dar lugar a resultados falsos positivos o negativos. De manera similar, condiciones como la leucocitosis o la leucopenia pueden influir en la fracción de dd-cfDNA en la sangre, complicando la interpretación de los resultados (242).

1.4.4.1.2.4.3 Aplicaciones clínicas del dd-cfDNA

El dd-cfDNA ha demostrado ser una herramienta valiosa en la detección temprana del rechazo de injertos trasplantados. Su capacidad para identificar incrementos significativos en la fracción de ADN del donante en la sangre del receptor permite la detección de episodios de rechazo antes de que se manifiesten otros signos clínicos o bioquímicos. Como se acaba de señalar,

niveles de dd-cfDNA superiores al 1% se asocian fuertemente con rechazo agudo, siendo particularmente indicativos en casos de AMR, donde los niveles pueden variar entre 1,4% y 2,9%. En el rechazo mediado por células T (TCMR), los niveles tienden a ser ligeramente inferiores, con un rango de aproximadamente 1,2% (228).

El monitoreo continuo de dd-cfDNA es crucial para la gestión a largo plazo de los pacientes trasplantados. Sabiendo que un aumento sostenido por encima del rango de normalidad 0,21-0,39% puede ser un signo temprano de daño en el injerto, el clínico dispone de información en tiempo real para ajustar la terapia inmunosupresora de manera precisa y oportuna, lo que contribuye a prevenir el rechazo y a prolongar la vida útil del injerto (241).

Además de su utilidad en la detección de rechazo, el dd-cfDNA también puede ser empleado para monitorear la efectividad del tratamiento en episodios de rechazo. Una disminución en los niveles de dd-cfDNA después de la intervención terapéutica puede indicar una respuesta favorable, mientras que niveles persistentes o en aumento podrían sugerir la necesidad de revisar y ajustar la estrategia inmunosupresora (243).

Sin embargo, es crucial tener en cuenta que los niveles de dd-cfDNA pueden elevarse debido a otros factores que afectan la viabilidad del injerto, como infecciones virales, por ejemplo con el virus BK, o toxicidad por medicamentos, como la causada por los CNI (244). Estos eventos, aunque no estén directamente relacionados con el rechazo, pueden causar daño tisular en el injerto, lo que a su vez provoca un aumento en los niveles de dd-cfDNA. Se hace preciso, por tanto, interpretar los resultados de dd-cfDNA en conjunto con otros marcadores clínicos y pruebas diagnósticas, para realizar una evaluación integral del estado del injerto y diferenciar entre las distintas causas posibles del daño.

1.4.4.1.2.4.4 Limitaciones y desafíos del dd-cfDNA

El uso clínico del dd-cfDNA, aunque prometedor, presenta varias limitaciones que deben ser cuidadosamente consideradas. Un desafío importante es su PPV. Estableciendo un umbral del 1% para el rechazo activo, el PPV es del 61% en el caso del TCMR y del 44% para el AMR, lo que indica una posibilidad significativa de falsos positivos. Esto es especialmente relevante en pacientes con otras condiciones que podrían elevar los niveles de dd-cfDNA.

En contraste, el NPV del dd-cfDNA es considerablemente más alto, alcanzando un 84% para el TCMR y un notable 96% para el AMR, lo que lo convierte en una herramienta confiable para descartar la presencia de rechazo cuando los niveles de dd-cfDNA están por debajo del umbral. Sin embargo, debido a su capacidad limitada para confirmar el rechazo en presencia de niveles elevados, es prudente combinarlo con otros marcadores clínicos para una evaluación más precisa y evitar interpretaciones erróneas en la gestión postrasplante (228).

La interpretación de los niveles de dd-cfDNA puede verse comprometida por diversas condiciones fisiológicas y patológicas que afectan su precisión. Factores como la leucopenia y la leucocitosis, comunes en pacientes trasplantados debido a la inmunosupresión, pueden influir en la fracción de dd-cfDNA y generar resultados falsos positivos o negativos. Además, es importante destacar que el dd-cfDNA no es exclusivo del rechazo del injerto; sus niveles también pueden elevarse en respuesta a otras formas de daño tisular, como infecciones virales, necrosis tubular aguda o toxicidad por medicamentos. Estas variables pueden complicar la identificación precisa de la causa subyacente del aumento en los niveles de dd-cfDNA, lo que requiere una evaluación clínica integral (245).

Existen también limitaciones específicas en ciertos contextos de trasplante que dificultan la aplicación del dd-cfDNA. En trasplantes entre gemelos idénticos o entre hermanos de matrimonios consanguíneos, la detección del dd-cfDNA es inviable debido a la falta de diferencias genéticas entre donante y receptor. Asimismo, en casos de trasplantes duales de órganos de un solo donante o de múltiples órganos provenientes de diferentes donantes, la interpretación de los resultados de dd-cfDNA se complica por la mayor complejidad genética involucrada (246).

1.4.5 Modelos de predicción computacionales y basados en inteligencia artificial

El avance en el uso de modelos computacionales y la inteligencia artificial (IA) en el trasplante renal ha permitido una mayor precisión en la predicción y manejo de los resultados postrasplante. Un ejemplo destacado es el sistema de puntuación basado en IA conocido como iBox (Integrative Box), desarrollado a partir del análisis de 32 factores pronósticos en un estudio con 7557 pacientes trasplantados renales. iBox integra datos como la eGFR, la proteinuria, puntuaciones histológicas y perfiles de anticuerpos DSA para predecir el riesgo de pérdida a largo plazo del injerto, alcanzando una estadística de concordancia del 0,81, lo que refleja su alta precisión predictiva (247).

Además, herramientas computacionales pioneras como HLAmatchmaker y el algoritmo PIRCHE-II han contribuido a la evaluación de la compatibilidad donante-receptor. HLAmatchmaker permite realizar una evaluación detallada de los epítomos HLA, identificando combinaciones óptimas que ayudan a minimizar el riesgo de rechazo, mientras que PIRCHE-II calcula los epítomos de células T reconocibles indirectamente en combinaciones donante-receptor, lo que apoya la predicción de la alorreactividad (248,249).

Además de optimizar la compatibilidad entre donantes y receptores, los modelos computacionales han facilitado el análisis de datos ómicos para identificar genes y rutas biológicas asociadas con el rechazo del injerto. Estudios recientes han destacado módulos de genes y biomarcadores clave como DOCK2, NCKAP1L, IL2RG, SLAMF8, CD180 y PTPRE, que están sobreexpresados en pacientes con rechazo agudo y se correlacionan con la respuesta inflamatoria mediada por interferones (250).

Estos avances no solo mejoran la predicción del rechazo del injerto, sino que también son fundamentales para la identificación de nuevos biomarcadores y posibles objetivos terapéuticos. Ejemplo de ello es el estudio bioinformático del Dr. Alfaro González en su tesis doctoral (251), que utilizó datos de expresión génica obtenidos de la base de datos Gene Expression Omnibus (GEO). Este estudio identificó 340 genes sobreexpresados y 26 infraexpresados en el contexto de rechazo mediado por anticuerpos. Además, el uso del análisis de redes de coexpresión génica ponderada (WGCNA) permitió destacar proteínas clave en la señalización intracelular, como STAT1 e IRF1, que juegan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria y se perfilan como posibles objetivos terapéuticos.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las razones científicas que han motivado la realización de la presente tesis, así como las hipótesis bajo las que se ha diseñado el trabajo y los objetivos perseguidos en la misma, se describen a continuación.

2.1 Justificación

En el ámbito del trasplante renal, como se destacó en la introducción, la biopsia es la técnica *gold standard* para la monitorización del órgano trasplantado, utilizándose tanto cuando hay sospechas de patología del injerto como en protocolos de seguimiento rutinario. Aunque su valor diagnóstico es indiscutible, la biopsia no es un método ideal de *screening* debido a su naturaleza invasiva y las complicaciones que puede ocasionar. Estudios a gran escala han demostrado que, si bien las biopsias en pacientes trasplantados con frecuencia resultan en complicaciones menores, aproximadamente en un 1% de los casos pueden surgir complicaciones graves, como perforaciones o hemorragias severas. Dichos inconvenientes desaconsejan a veces su uso, especialmente en el contexto de las actuales terapias inmunosupresoras, donde la detección de rechazo subclínico es relativamente infrecuente. Esta realidad ha llevado a que muchas unidades de trasplante abandonen las biopsias de rutina, lo que subraya la necesidad de desarrollar métodos alternativos más seguros y eficaces.

Tales desafíos han impulsado un creciente interés en estrategias no invasivas que puedan detectar de manera temprana y precisa el rechazo o fallo del injerto. La técnica no invasiva ideal debería ser fácilmente medible en plasma u orina, lo suficientemente económica para su aplicación rutinaria y con una sensibilidad y especificidad que permitan identificar el daño en el aloinjerto antes de que se produzcan complicaciones irreversibles. Aunque los indicadores séricos, como la creatinina, y los marcadores urinarios cumplen actualmente con esta función debido a su bajo costo y facilidad de interpretación, su capacidad para detectar daño en el aloinjerto es limitada y a menudo insuficiente para una intervención precoz y efectiva.

La búsqueda de nuevos biomarcadores no invasivos es, por tanto, una necesidad imperiosa. Estos biomarcadores, ya sean celulares, genómicos o serológicos, deben ser capaces de proporcionar al clínico información precisa y oportuna sobre el estado del injerto, facilitando así una monitorización más efectiva y la optimización de la terapia inmunosupresora. Esto no solo mejoraría la supervivencia del injerto, sino que también reduciría la necesidad de someter a los pacientes trasplantados a procedimientos incómodos y mejoraría su calidad de vida.

En este contexto, se presenta una tesis doctoral enfocada en el análisis tanto bibliográfico como experimental de biomarcadores innovadores, con el potencial de contribuir de manera significativa a la detección precoz del rechazo y al manejo clínico del paciente trasplantado. Además de identificar y evaluar estos biomarcadores, esta investigación pretende poner en conocimiento de la comunidad médica su existencia y utilidad, con el objetivo de facilitar su implementación en la práctica clínica y estimular nuevas investigaciones en el campo.

2.2 Hipótesis

De acuerdo con las consideraciones anteriores, el presente estudio pretende evaluar si los nuevos biomarcadores serológicos, urinarios, genómicos-transcriptómicos y computacionales pueden mejorar la detección precoz del rechazo y el manejo clínico del paciente trasplantado, mediante una doble vía que contempla la perspectiva teórica de la revisión bibliográfica y el enfoque experimental.

Para verificar la hipótesis referida, se proponen los siguientes objetivos:

2.3 Objetivos

El objetivo principal de esta tesis es identificar y analizar nuevos biomarcadores que puedan mejorar la detección precoz del rechazo y optimizar la terapia inmunosupresora en el contexto del trasplante renal. Para alcanzar este objetivo global, se plantean una serie de objetivos específicos que se desarrollan a partir de los estudios revisados y los experimentos realizados en el marco de esta investigación. (En adelante, **A1**, **A2** y **A3** se refieren a los artículos de que consta esta tesis por compendio, listados en la sección 6).

Artículo A1:

- Identificar y analizar biomarcadores serológicos, celulares y genómicos emergentes que puedan mejorar la detección temprana y precisa del rechazo en trasplantes renales.
- Evaluar el uso de modelos computacionales predictivos para mejorar la capacidad de predecir la evolución del injerto y los resultados a largo plazo, integrando datos genómicos y clínicos.
- Proponer nuevas estrategias para la monitorización del trasplante renal que superen las limitaciones de los métodos tradicionales, utilizando biomarcadores no invasivos.

Artículo A2:

- Analizar la relación entre la activación de ciertas subpoblaciones de linfocitos T CD8+ y la necrosis tubular aguda (ATN) en pacientes trasplantados renales y cómo afecta a la disfunción temprana del injerto.
- Determinar si la activación de linfocitos T CD8+ puede servir como un biomarcador predictivo para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar ATN en el primer mes posterior al trasplante.
- Correlacionar la función del injerto renal con el nivel de activación de los linfocitos T CD8+, evaluando su potencial como biomarcadores útiles para mejorar el monitoreo postrasplante y predecir la disfunción del injerto.

Artículo A3:

- Evaluar la relación entre los niveles de antígenos de maduración de células B (BCMA) antes del trasplante y la reactivación temprana del CMV en pacientes trasplantados renales, y cómo esta relación podría afectar la función del injerto.
- Analizar si los niveles elevados de BCMA antes del trasplante pueden servir como un biomarcador para predecir una mayor carga viral de CMV después del trasplante, ayudando a gestionar el riesgo de reactivación viral.

- Examinar el proceso de reactivación del CMV en las subpoblaciones de células B, principalmente en los plasmablastos y las células B que han experimentado un cambio de isotipo, para comprender mejor los mecanismos inmunológicos que pueden contribuir a la disfunción del injerto tras el trasplante.

3. METODOLOGÍA

Los estudios incluidos en esta tesis abarcan tanto revisiones bibliográficas como estudios observacionales prospectivos centrados en pacientes que recibieron un trasplante renal. Todos los estudios experimentales fueron aprobados por los comités de ética correspondientes y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes antes de su inclusión. Cada estudio tiene su enfoque específico, pero todos comparten el objetivo común de mejorar la detección precoz del rechazo del injerto y optimizar la terapia inmunosupresora.

3.1 Artículo A1

Esta revisión bibliográfica fue diseñada con el objetivo de identificar y evaluar diferentes biomarcadores serológicos, celulares y genómicos que puedan mejorar la monitorización del trasplante renal. Para llevar a cabo esta revisión se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas reconocidas como PubMed® (National Institutes of Health, Bethesda, Estados Unidos), Scopus® (Elsevier, Ámsterdam, Países Bajos) y Web of Science™ (Clarivate Analytics, Londres, Reino Unido, y Filadelfia, Estados Unidos). Los términos de búsqueda utilizados fueron “transplant”, “biomarkers”, “monitoring”, “rejection”, “graft survival”, “graft injury” y “graft fibrosis”. Estos términos fueron seleccionados para cubrir de manera integral los aspectos fundamentales del trasplante renal y la aplicación de biomarcadores en su seguimiento.

La selección de estudios se basó en criterios estrictos de inclusión y exclusión. Se incluyeron estudios publicados en los últimos 10 años en revistas revisadas por pares que ofrecieran datos claros y bien documentados sobre biomarcadores serológicos, celulares y genómicos con aplicaciones clínicas en el trasplante renal. Se excluyeron estudios con datos insuficientes, aquellos que no cumplían con los criterios metodológicos de calidad y estudios duplicados.

Los datos extraídos de los estudios seleccionados fueron analizados y sintetizados para identificar patrones comunes, lagunas en la investigación y aplicaciones clínicas relevantes. Además, solo se seleccionaron aquellos biomarcadores que habían sido reportados en más de una publicación, para asegurar la consistencia y robustez de los hallazgos.

3.2 Artículo A2

Este estudio fue diseñado con el objetivo de investigar el papel de los linfocitos T en la disfunción primaria del injerto, específicamente en la ATN, en pacientes que han recibido un trasplante renal. Utilizando un enfoque observacional prospectivo, se buscó determinar si los linfocitos T del receptor contribuyen al daño del injerto a través de un mecanismo inmunomediado, lo cual podría tener implicaciones significativas para el manejo clínico posterior al trasplante.

3.2.1 Diseño del estudio

Este estudio observacional prospectivo se llevó a cabo en el Servicio de Inmunología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) en Murcia, España. Participaron 31 pacientes que recibieron un primer trasplante renal, junto con 17 voluntarios sanos que actuaron como grupo control. Los pacientes fueron seleccionados consecutivamente, cumpliendo criterios específicos de inclusión, como la compatibilidad ABO, el hecho de ser un primer trasplante renal, recibir terapia inmunosupresora basada en tacrolimus (con o sin MMF) y seronegatividad para

VIH. Se excluyeron del estudio a los pacientes pediátricos, aquellos que habían recibido un trasplante previo y los que se sometieron a trasplantes combinados de riñón-páncreas o hígado-riñón.

Los receptores de trasplante se dividieron en dos grupos: aquellos que desarrollaron ATN y aquellos que no presentaron esta complicación. De los 31 pacientes, 7 (22,6%) experimentaron disfunción primaria del injerto (DGF) debido a ATN durante el primer año postrasplante y fueron incluidos en el grupo ATN, mientras que los 24 pacientes restantes (77,4%) se clasificaron en el grupo NoATN. El diagnóstico de ATN se confirmó mediante biopsia renal, realizada en casos de DGF con oliguria, siguiendo la indicación clínica. Las biopsias fueron evaluadas por patólogos experimentados según la clasificación de Banff, que fue adaptada para incluir cambios histológicos específicos de daño tisular agudo no mediado por anticuerpos.

3.2.2 Metodología aplicada

Para cada paciente y sujeto control, se recolectaron 10 mL de sangre periférica en tubos con heparina sódica en distintos momentos durante el primer año postrasplante: en la primera y segunda semana, y en los meses 1, 2, 3, 6 y 12. Las muestras se procesaron para aislar células mononucleares de sangre periférica mediante centrifugación en un gradiente de densidad a 800 g durante 25 minutos a temperatura ambiente. Estas células fueron posteriormente utilizadas para el análisis mediante citometría de flujo.

El análisis de citometría de flujo se enfocó en la cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+, evaluando la expresión de marcadores de activación como CD25, CD38, CD69 y CD95. Las muestras de sangre se diluyeron en una proporción 1:10 en RPMI-1640 y se estimularon *in vitro* con concanavalina A para inducir la activación de los linfocitos T, obteniendo una concentración final de 15 µg/mL y un volumen final de 2 mL por pocillo. Tras una incubación de 72 horas a 37°C en un ambiente con 5% de CO₂, las células fueron teñidas con anticuerpos monoclonales específicos y analizadas en un citómetro de flujo FACS Canto™ II (Beckman Coulter, San José, Estados Unidos). Se adquirieron y analizaron al menos 50000 eventos en la población de linfocitos T CD3+ y los datos se procesaron utilizando el *software* FACS Diva™ (Beckman Coulter).

El análisis se centró en evaluar múltiples marcadores de activación y funcionales en las subpoblaciones de linfocitos CD4+ y CD8+, lo que permitió una caracterización detallada del estado inmunológico de los pacientes trasplantados (Figura 10).

3.2.3 Análisis estadístico

Los datos demográficos, clínicos e inmunológicos recopilados durante el estudio se organizaron en una base de datos unificada utilizando Microsoft® Office Access™ versión 11.0 (Microsoft, Redmond, Estados Unidos). El análisis estadístico se llevó a cabo con el *software* SPSS® versión 20.0 (IBM, Armonk, Estados Unidos). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si los datos, incluidos los porcentajes y las MFI de las subpoblaciones de linfocitos T, seguían una distribución paramétrica. Dado que las variables no mostraron una distribución normal, los datos cuantitativos se presentaron como medianas con rangos intercuartílicos (25-75) y los datos cualitativos se expresaron como frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis comparativo entre grupos, se emplearon la prueba Chi-cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher para variables categóricas bivariantes y la prueba de Kruskal-Wallis para variables con más de dos categorías. Además, se calcularon las razones de probabilidades y los

intervalos de confianza del 95% para evaluar la especificidad, sensibilidad y los valores predictivos de los modelos.

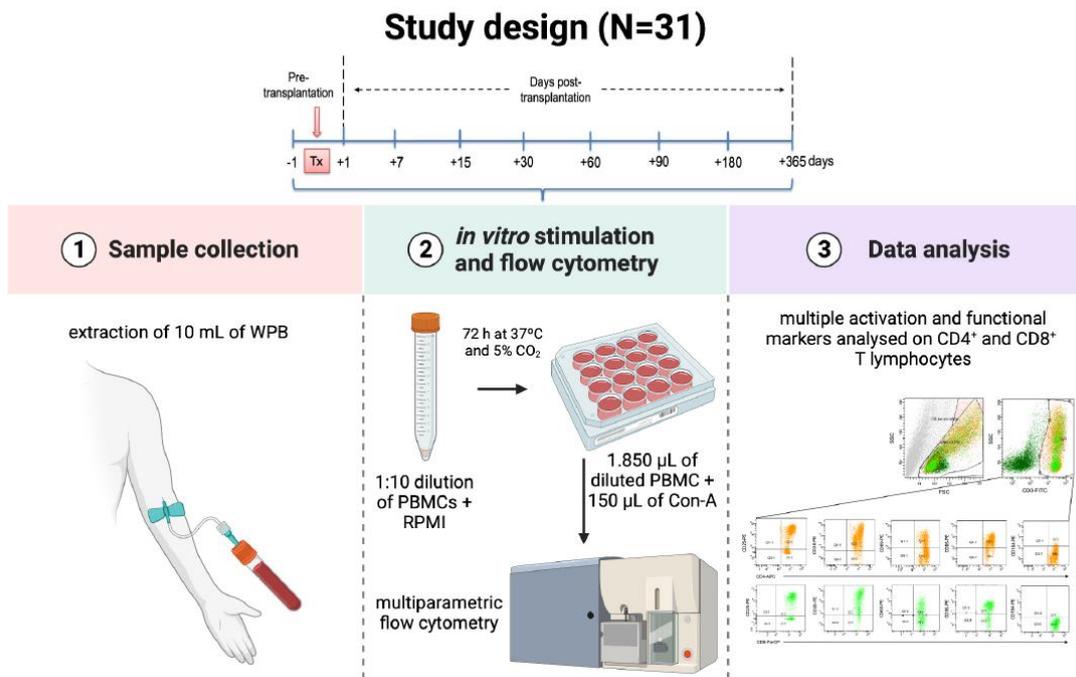


Figura 10. Representación gráfica del diseño del estudio. Extraída del artículo A2.

La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para comparar variables continuas no pareadas, mientras que la correlación de Spearman se aplicó para evaluar la fuerza y dirección de las asociaciones entre variables continuas no paramétricas.

Se construyeron curvas ROC para identificar los puntos de corte óptimos de los biomarcadores, basados en el índice de Youden. El área bajo la curva ROC (AUC) se clasificó como aceptable (0,6-0,7), excelente (0,7-0,8), o sobresaliente (> 0,8).

Finalmente, las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado, junto con otras variables clínicas de relevancia, fueron evaluadas mediante un análisis de regresión logística multivariante. Se calcularon las razones de riesgo relativo y sus intervalos de confianza del 95% para estimar la probabilidad de aparición de ATN, considerando estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

3.3 Artículo A3

El estudio fue diseñado para investigar la relación entre la reactivación temprana del CMV en pacientes trasplantados renales y la expresión previa al trasplante de los transcritos de BCMA. Mediante un enfoque observacional prospectivo, se buscó determinar si la medición de estos niveles de expresión génica antes del trasplante podría predecir la reactivación del CMV, lo que tendría implicaciones importantes para el manejo clínico de estos pacientes.

3.3.1 Diseño del estudio

Este estudio observacional prospectivo se realizó en el HCUVA. Se incluyeron 30 pacientes seropositivos para CMV-IgG, todos ellos con injertos en funcionamiento al menos un mes después del trasplante y con datos clínicos completos.

Los pacientes fueron seguidos durante los tres primeros meses postrasplante para monitorizar la reactivación del CMV mediante qPCR. De estos, 12 pacientes con una muestra superior a 500 copias/mL fueron clasificados en el grupo CMV+, mientras que los 18 restantes fueron incluidos en el grupo CMV-. No se apreciaron variaciones significativas en cuanto a edad, sexo, incompatibilidades HLA o tipo de donante entre los grupos.

Todos los pacientes recibieron un régimen inmunosupresor estandarizado compuesto por prednisolona, tacrolimus y MMF, con algunos pacientes recibiendo inducción con timoglobulina o basiliximab, según su riesgo inmunológico. Este enfoque estandarizado permitió evaluar de manera precisa el impacto de la reactivación del CMV y de los biomarcadores de células B en la evolución clínica postrasplante.

3.3.2 Metodología aplicada

Se recolectaron muestras de sangre periférica anticoagulada con EDTA de todos los pacientes incluidos en el estudio, tanto antes del trasplante como a los 3 y 6 meses postrasplante. Las muestras fueron procesadas utilizando Lymphoprep™ (Thermo Fisher Scientific) para separar los leucocitos de sangre periférica (PBL), siguiendo un protocolo previamente establecido.

La expresión génica de los marcadores BAFF-R (TNFRSF13C), TACI (TNFRSF13B) y BCMA (TNFRSF17) se evaluó mediante qPCR en el ARN extraído de los PBL antes y después del trasplante renal. El ARN total se aisló utilizando el kit Maxwell® 16 miRNA (Promega, Madison, Estados Unidos), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La pureza y cantidad del ARN se determinaron utilizando un espectrofotómetro NanoDrop2000® (Thermo Fisher Scientific), aceptándose solo muestras con una relación 260/280 entre 2,0 y 2,2. Posteriormente, el ARN se transcribió a ADN complementario utilizando el kit RT2 First Strand® (Qiagen, Germantown, Estados Unidos).

La qPCR se llevó a cabo en un sistema Applied Biosystems-7500 Fast Real-Time PCR (Thermo Fisher Scientific), utilizando sondas TaqMan® (Thermo Fisher Scientific) para cuantificar los niveles de transcripción de BAFF, APRIL, BAFF-R, TACI y BCMA. Los datos se normalizaron usando HPRT1 y CD19 como genes de referencia, y los resultados se expresaron como valores relativos de la expresión génica utilizando el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Además, las subpoblaciones de linfocitos B se analizaron mediante citometría de flujo en muestras tomadas antes del trasplante y a los 3 y 6 meses postrasplante. Los PBL se marcaron con anticuerpos monoclonales específicos utilizando técnicas estándar de citometría de flujo. Los anticuerpos empleados incluyeron CD19, IgM, CD27, CD38 y CD24 para identificar subpoblaciones clave de linfocitos B. Tras el marcaje, las muestras se analizaron en un citómetro de flujo FACS Canto II™ y los datos obtenidos se procesaron con el *software* FACS Diva™, lo que permitió una caracterización detallada de las subpoblaciones celulares y su correlación con la reactivación del CMV (Figura 11).

3.3.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando una variedad de pruebas para asegurar la precisión y validez de los resultados obtenidos. Los datos cuantitativos se expresaron como

media y error estándar de la media o como porcentajes en el caso de las variables categóricas. La normalidad de los datos se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

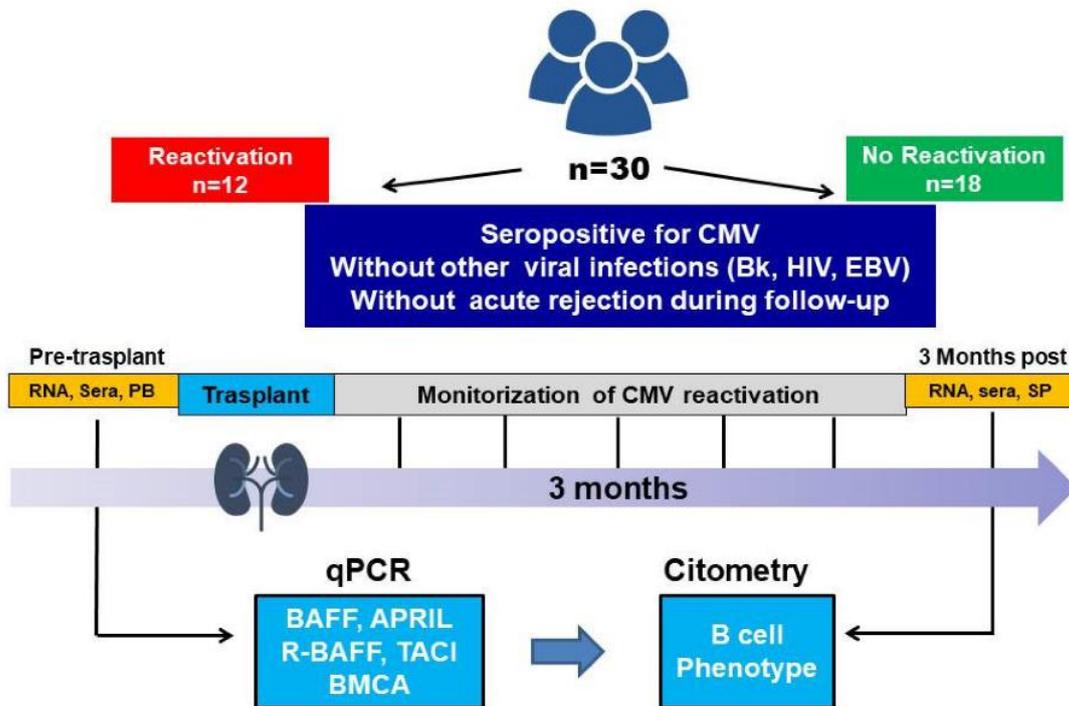


Figura 11. Representación gráfica del diseño del estudio. Extraída del artículo A3.

Para la comparación entre grupos de variables categóricas se utilizaron las pruebas exactas de Fisher o Chi-cuadrado. Cuando las variables no seguían una distribución normal, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para comparaciones entre dos grupos, y la prueba de Kruskal-Wallis con corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones en el caso de tres o más grupos. Adicionalmente, se empleó el índice de Spearman para el análisis de correlaciones.

Para comparar muestras relacionadas a lo largo del tiempo se utilizó la prueba de Wilcoxon, mientras que el test de Friedman fue aplicado para comparar tres o más grupos relacionados, seguido de un análisis *post hoc*.

La evaluación de la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores se realizó mediante la construcción de curvas ROC, calculando el AUC y determinando los puntos de corte óptimos con el índice de Youden. Los valores de $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos, ajustados según los métodos de Benjamini-Hochberg o Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para la creación de gráficos y el análisis detallado de los datos obtenidos en el estudio se utilizaron los *softwares* SPSS® (versión 27), GraphPad Prism® (versión 6) (Dotmatics, Boston, Estados Unidos) y RStudio® (versión 3.4) (Posit, Boston, Estados Unidos).

4. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en cada uno de los artículos que componen esta investigación han sido discutidos en detalle en sus respectivas publicaciones. A continuación, se presentan las conclusiones más relevantes de cada estudio, con el objetivo de sintetizar los hallazgos clave y destacar su relevancia e impacto potencial en la práctica clínica dentro del ámbito del trasplante renal y la identificación de nuevos biomarcadores.

Artículo A1:

- Los biomarcadores serológicos, celulares y genómicos emergentes han demostrado un potencial significativo para mejorar la detección temprana y precisa del rechazo en trasplantes renales, superando las limitaciones de los métodos tradicionales.
- Los modelos computacionales predictivos, que integran datos genómicos y clínicos, han mostrado eficacia en la predicción de la evolución del injerto y los resultados a largo plazo, sugiriendo su posible aplicación en la práctica clínica.
- A pesar de los avances en biomarcadores no invasivos, su implementación clínica generalizada enfrenta desafíos importantes, incluyendo la necesidad de más investigación para optimizar su precisión y costo-efectividad.

Artículo A2:

- La activación de los linfocitos T CD8+, evaluada a través de la expresión de los marcadores CD25, CD69 y CD95, está directamente asociada con la aparición de ATN en receptores de trasplante renal, lo que sugiere un papel crucial de estas células en la lesión inmunomediada del injerto durante las primeras etapas postrasplante.
- Los niveles elevados de los marcadores de activación CD25, CD69 y CD95 en linfocitos T CD8+ demostraron un alto poder predictivo para identificar pacientes en riesgo de desarrollar ATN.
- Se observó que un cociente bajo de CD4+CD95+/CD8+CD95+ se correlaciona con una función renal deteriorada, lo que indica que este cociente podría ser un indicador eficaz del riesgo de disfunción del injerto.

Artículo A3:

- Se ha comprobado que niveles elevados de transcripción de BCMA antes del trasplante en pacientes receptores de injertos renales están asociados con la reactivación temprana del CMV postrasplante. Además, estos niveles de BCMA muestran una correlación positiva tanto con la viremia máxima (> 10000 copias/mL) como con un aumento en la cantidad de plasmablastos y células B que han experimentado cambio de isotipo.
- No se observaron diferencias significativas en los niveles de transcripción de BAFF-R y TACI antes y después del trasplante en los pacientes con reactivación temprana de CMV, lo que sugiere que la expresión de estos receptores del sistema BAFF se mantiene estable durante el proceso de reactivación viral.
- La medición de los niveles de transcripción de BCMA antes del trasplante podría ser utilizada como un biomarcador clínico para identificar a los pacientes en mayor riesgo

de reactivación de CMV tras el trasplante renal, permitiendo así ajustar y personalizar las estrategias de tratamiento de manera más efectiva.

5. REFLEXIÓN UNIFICADA SOBRE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

Dado que cada artículo presentado en la tesis doctoral ya incluye un apartado de discusión, se ha optado por no reproducirlos en esta memoria. En su lugar, esta sección se centrará en una reflexión unificada sobre los resultados obtenidos, destacando su significación científica y posible aplicabilidad clínica. Además, se contextualizarán los artículos en el marco de la bibliografía más reciente, aparecida con posterioridad a su publicación, para analizar los hallazgos a la luz de nuevos avances en el campo que no pudieron ser discutidos en los artículos originales.

En el ámbito del trasplante renal existe la necesidad urgente de identificar nuevos biomarcadores que puedan anticipar y prevenir el daño al aloinjerto, dado que la biopsia, como técnica de *screening*, presenta contraindicaciones significativas y los marcadores urinarios clásicos tienen limitaciones evidentes. Esta problemática ha sido objeto de gran interés durante varios años por parte del grupo de investigación “Inmunología e inmunotolerancia en trasplantes y enfermedades de base inmunológica”, perteneciente al Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria y ubicado en el Servicio de Inmunología del HCUVA. Con el objetivo de responder a esta necesidad clínica se realizó el proyecto de investigación titulado “Biomarcadores genómicos y epigenéticos no invasivos en sangre y orina de moléculas implicadas en rechazo celular o humoral versus tolerancia al injerto” (PI1), financiado por el Instituto de Salud Carlos III y en cuyo marco se ha desarrollado este trabajo de tesis doctoral.

Esta tesis doctoral enfrenta dicha problemática a través de dos enfoques: uno bibliográfico, destinado a informar tanto al grupo investigador como al personal clínico involucrado en el trasplante sobre los diferentes biomarcadores que la comunidad científica considera actualmente prometedores; y otro experimental, que, utilizando los recursos disponibles, busca investigar nuevos biomarcadores y definir su potencial pronóstico y aplicabilidad clínica.

El enfoque bibliográfico de esta tesis se fundamentó en una revisión sistemática cuyos resultados se presentan en el artículo **A1**. Esta revisión ofrece un análisis exhaustivo de los biomarcadores serológicos, urinarios, celulares y genómicos empleados en el trasplante renal. Ha resultado de estimable valor para el grupo de investigación y la comunidad científica, al identificar biomarcadores emergentes poco conocidos hasta ahora y al reafirmar la importancia de biomarcadores ya establecidos, como el dd-cfDNA. Este último, en particular, ha demostrado ser una herramienta prometedora para la detección temprana de daño en el injerto, y en el último año ha ganado relevancia como un biomarcador esencial no solo en el trasplante renal, sino también en otros órganos como el hígado (252), pulmón (253) y corazón (254), consolidándose como un valioso recurso en la monitorización postrasplante.

Debido a estos alentadores resultados, el grupo de investigación ha dedicado una parte significativa de sus esfuerzos al estudio del dd-cfDNA en los últimos años. Como resultado, se ha publicado la revisión (193) (referenciada como **AS1** en la siguiente sección), donde se examinan en profundidad las características, limitaciones y los estudios en desarrollo relacionados con este biomarcador. Además, en línea con dicha investigación, se está llevando a cabo un ensayo experimental en el HCUVA centrado en pacientes trasplantados renales, con el objetivo de explorar más a fondo el potencial y la aplicabilidad clínica del dd-cfDNA en la práctica rutinaria.

A pesar de los notables avances en la identificación de biomarcadores como el dd-cfDNA, la búsqueda de nuevos marcadores continúa siendo una preocupación central en la comunidad científica. Recientemente se han destacado los perfiles de expresión génica como herramientas

prometedoras para la detección de rechazos subclínicos, ofreciendo una visión más detallada del estado inmunológico del injerto. Además, el uso de espectrometría de masas para identificar biomarcadores de rechazo agudo ha emergido como una técnica innovadora, capaz de detectar marcadores con mayor sensibilidad y especificidad. Estas nuevas aproximaciones confirman la importancia de seguir investigando y perfeccionándolos para mejorar la precisión en el diagnóstico y la gestión del trasplante renal (255–257).

El enfoque experimental de esta tesis doctoral se orientó, por una parte, al análisis de biomarcadores de la función de los linfocitos T en el desarrollo de la AKI y, por otra, al estudio de biomarcadores relacionados con una de las complicaciones más frecuentes durante el periodo postrasplante: la reactivación de la infección por CMV. Ambos fenómenos están implicados en el rechazo y la pérdida del injerto. Los resultados de la fase experimental de esta tesis fueron publicados en dos artículos originales que se detallan a continuación.

El primer artículo, referenciado como **A2**, examina la AKI poniendo el énfasis en la ATN, su forma más prevalente, un proceso multifactorial común asociado con alta morbilidad y mortalidad. Frente a esta problemática, se investigó si, durante el curso de la función retardada del injerto causada por ATN, el sistema inmunitario del receptor, a través de sus linfocitos T CD8+, es capaz de causar daño al injerto. Los resultados mostraron que la activación de los linfocitos T CD8+, medida a través de la expresión de los marcadores CD25, CD69 y CD95, está directamente asociada con la aparición de ATN en los receptores de trasplante renal. Además, se demostró que niveles elevados de estos marcadores en los linfocitos T CD8+ tienen un alto poder predictivo para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar ATN.

Este trabajo continúa y expande la línea de investigación establecida por el Dr. Boix Giner en su tesis doctoral (258), donde se investigó en profundidad la implicación de diversos marcadores de activación celular en el rechazo de injertos renales. La tesis se centró en el análisis de citoquinas y marcadores celulares como CD69 y CD95, tanto en el periodo pretrasplante como postrasplante. En particular, la investigación destacó el papel de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en la respuesta aloimmune, mostrando cómo la alta expresión de biomarcadores como CD38, CD69, CD95 y CD154 en linfocitos periféricos se correlaciona con un mayor riesgo de rechazo agudo en receptores de trasplante hepático y renal, y subrayando la importancia del equilibrio inmunológico para la prevención del rechazo.

La AKI sigue siendo un desafío clínico complejo, caracterizado por diversos mecanismos patológicos y etiologías subyacentes. Los métodos de detección actuales, que dependen principalmente de la medición de la creatinina sérica, presentan limitaciones significativas en términos de especificidad y suelen detectar la lesión renal en etapas avanzadas. En respuesta a esta problemática, se han realizado revisiones bibliográficas en 2024 con el objetivo de proporcionar un resumen actualizado y detallado de los avances en la identificación de nuevos biomarcadores y su potencial en la detección temprana de AKI. Entre los biomarcadores destacados se incluyen los serológicos, como NGAL y CysC; los urinarios, como KIM-1 e IL-18; y los genómicos, como perfiles de expresión génica y microRNA (259–261).

Sin embargo, estas revisiones no abordan los biomarcadores celulares, como los marcadores de activación CD25, CD69 y CD95 en linfocitos T CD8+, que constituyen el foco de nuestro estudio. Es importante resaltar que, hasta donde se tiene conocimiento, el artículo **A2** presentado en esta tesis doctoral es el primer estudio que abordó el papel específico de los linfocitos T CD8+ en el desarrollo de ATN tras un trasplante renal. En relación con estos hallazgos, un estudio reciente ha explorado el papel de otros marcadores inmunológicos en linfocitos T, como PD-1 y

TIM-3, en pacientes con ATN y rechazo mediado por células y anticuerpos. Este estudio destaca la relevancia de TIM-3, cuya expresión se encontró significativamente elevada en estos pacientes, sugiriendo que podría actuar como un biomarcador complementario en la monitorización postrasplante (262).

La parte experimental de esta tesis doctoral también incluye el artículo original **A3**. Aborda el problema de la reactivación temprana del CMV en receptores de trasplante renal. Este es un evento frecuente que se asocia con mayores tasas de rechazo mediado por células y/o anticuerpos, así como con un peor desempeño del injerto, y que es consecuencia del difícil equilibrio en el manejo de las terapias inmunosupresoras postrasplante. En este sentido, se investigó si la reactivación temprana del CMV estaba relacionada con la expresión de genes del sistema BAFF, específicamente BCMA. Los resultados mostraron que los niveles de transcripción de BCMA antes del trasplante eran significativamente más altos en los pacientes que experimentaron reactivación temprana del CMV en comparación con aquellos que no la experimentaron. Además, se encontró una fuerte correlación entre los niveles de BCMA y el pico de viremia postrasplante, lo que sugiere que BCMA podría servir como un biomarcador predictivo para la reactivación temprana del CMV en estos pacientes.

Estos hallazgos se complementan con investigaciones recientes en el ámbito de los biomarcadores para la reactivación del CMV. A este respecto, un reciente estudio de Mooslechner y colaboradores investiga la relación entre subpoblaciones específicas de linfocitos T y la reactivación del CMV, destacando el papel fundamental de los biomarcadores celulares en la predicción de esta complicación (263). Mientras este estudio se enfoca en marcadores de células T reguladoras y CD8+, **A3** pone el acento en BCMA, un marcador del sistema B, lo que resalta la diversidad de mecanismos inmunológicos involucrados en la reactivación del CMV tras el trasplante.

Otro trabajo relevante, de Aghbash y colaboradores, analiza la expresión de puntos de control inmunológicos en células APC como predictores de complicaciones postrasplante, incluyendo la reactivación del CMV (264). Pese a que esta investigación sigue una vía inmunológica diferente, ambos estudios coinciden en la necesidad de identificar marcadores precisos que puedan anticipar la reactivación del CMV. La investigación en **A3** sobre BCMA ofrece una perspectiva novedosa al enfocarse en la fase pretrasplante, lo que sugiere que la monitorización de este marcador podría mejorar la gestión del riesgo en los receptores de trasplante.

Por último, una revisión reciente de Stewart y Kotton sobre el manejo del CMV en pacientes trasplantados destaca las estrategias más novedosas para su gestión, enfatizando la importancia de identificar biomarcadores que permitan predecir con precisión la reactivación viral (141). En este contexto, **A3** se revela como una aportación significativa a la literatura, proponiendo un nuevo biomarcador que no solo podría predecir la reactivación del CMV, sino que también podría servir como objetivo terapéutico en futuras intervenciones clínicas. Este enfoque innovador refuerza la necesidad de una monitorización inmunológica personalizada e integra diversos tipos de biomarcadores para una gestión más eficaz del trasplante renal.

Finalmente, a pesar de las aportaciones de interés de los estudios **A2** y **A3**, se identifican algunas limitaciones importantes que deben ser consideradas. En el caso del estudio **A2**, el tamaño reducido de la muestra, compuesta por 31 pacientes, limita la generalización de los resultados obtenidos. Aunque los datos sugieren una asociación clara entre la activación de linfocitos T CD8+ y la aparición de ATN, estudios futuros con cohortes más amplias serían necesarios para confirmar y validar estos hallazgos. Además, la duración del seguimiento, enfocada

principalmente en el primer año postrasplante, aunque crítica para la identificación de complicaciones tempranas, no permite evaluar el impacto a largo plazo de estos marcadores en la función del injerto renal.

De manera similar, aunque en el estudio **A3** se logró identificar una fuerte correlación entre la expresión de BCMA y la reactivación temprana del CMV, la limitación en el tamaño de la muestra y la necesidad de estudios adicionales en diferentes poblaciones de pacientes y con un seguimiento más prolongado son retos pendientes, que deben ser abordados en futuras investigaciones.

En este contexto se ha iniciado un nuevo proyecto, denominado “Utilidad de la monitorización de la inmunotolerancia versus rechazo del injerto mediante biomarcadores celulares, genómicos y transcriptómicos, con análisis de ddcfDNA, m-cfDNA, mtDNA y miRNA, y su transversalidad con herramientas computacionales de predicción” (**PI2**) y financiado por la Fundación Mutua Madrileña. Su objetivo es continuar y ampliar las líneas de investigación previamente establecidas, profundizando en los hallazgos ya obtenidos y explorando nuevas aproximaciones que integren biomarcadores avanzados con herramientas computacionales de predicción, con el fin de mejorar la monitorización y el pronóstico del trasplante renal.

En resumen, se puede concluir que los tres artículos, en su conjunto, abordan la problemática inicial planteada en esta tesis. A través de una exhaustiva revisión bibliográfica y el estudio de novedosos biomarcadores genómicos, como la expresión de BCMA, y celulares, como el perfil de activación de los linfocitos T CD8+, se contribuye significativamente a la identificación y prevención de riesgos clave y complicaciones graves en el trasplante renal, como la ATN y la reactivación del CMV.

Finalmente, cabe resaltar que los artículos presentados en este trabajo no representan la totalidad de los resultados obtenidos por el doctorando en el curso de su investigación. A lo largo de la misma también se ha profundizado en el estudio del dd-cfDNA, identificado en **A1** como uno de los biomarcadores más prometedores para el monitoreo no invasivo del trasplante renal. Este enfoque ha dado lugar a la ya mencionada revisión bibliográfica **AS1**, en la que este doctorando ha participado como primer autor. Asimismo, se ha desarrollado el estudio de investigación original **AS2**, de cuya parte experimental ha sido responsable. Este último trabajo ha sido sometido para su publicación a una revista indexada en JCR (primer cuartil) y se encuentra actualmente en proceso de revisión, conforme a las recomendaciones de los evaluadores anónimos.

6. ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS

La investigación realizada en la presente tesis ha dado pie a la publicación de varios trabajos en revistas indexadas en el Journal Citation Report® (JCR) de Web of Science™ y ha sido financiada por organismos de reconocido prestigio, lo que avala su rigor científico.

6.1 Producción científica e indicadores de calidad

Esta tesis doctoral, presentada en la modalidad de compendio de publicaciones, recoge los tres siguientes trabajos. En todos ellos (así como en los trabajos suplementarios **AS1** y **AS2**) se ha respetado escrupulosamente el orden en que se listan los autores.

Artículo A1:

Víctor Jiménez-Coll¹, Santiago Llorente², Francisco Boix¹, Rafael Alfaro¹, José Antonio Galián¹, Helios Martínez-Banaclocha¹, Carmen Botella¹, María Rosa Moya-Quiles¹, Manuel Muro-Pérez¹, Alfredo Minguela¹, Isabel Legaz³, Manuel Muro¹. “Monitoring of serological, cellular and genomic biomarkers in transplantation, computational prediction models and role of cell-free DNA in transplant outcome”. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, **24** (4), 3908 (17 pp).

¹Servicio de Inmunología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

²Servicio de Nefrología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

³Área de Medicina Legal y Forense, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Campus Regional de Excelencia Internacional Mare Nostrum, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, 30100 Murcia, España.

- doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043908>
- PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36835314>
- JCR 2023 Impact Factor: 4.9 (BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY 66/313 – Q1)

Contribución del doctorando al artículo: curación de datos.

Artículo A2:

Francisco Boix¹, Víctor Jiménez-Coll¹, Isabel Legaz², Rafael Alfaro¹, María Rosa Moya-Quiles¹, Jesús de la Peña-Moral³, Alfredo Minguela¹, Santiago Llorente⁴, Manuel Muro¹. “Higher expression of activated CD8+T lymphocytes (CD8+CD25+, CD8+CD69+ and CD8+CD95+) mediate early post-transplant acute tubular injury in kidney recipients”. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 2023, **28** (6), 119 (15 pp).

¹Servicio de Inmunología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

²Área de Medicina Legal y Forense, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Campus Regional de Excelencia Internacional Mare Nostrum, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, 30100 Murcia, España.

³Servicio de Patología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

⁴Servicio de Nefrología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

- doi: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2806119>
- PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37395036>
- JCR 2023 Impact Factor: 3.3 (BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY 149/313 – Q2)

Contribución del doctorando al artículo: investigación, implementación de la metodología y preparación del manuscrito.

Artículo A3:

Rafael Alfaro¹, Luis Rodríguez-Aguilar¹, Santiago Llorente², Víctor Jiménez-Coll¹, Helios Martínez-Banaclocha¹, José Antonio Galián¹, Carmen Botella¹, María Rosa Moya-Quiles¹, Manuel Muro-Pérez¹, Alfredo Minguela¹, Isabel Legaz³, Manuel Muro¹. “Early cytomegalovirus reactivation in renal recipients is associated with high levels of B cell maturation antigen transcript expression prior to transplantation”. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, **24** (13), 1049 (13 pp).

¹Servicio de Inmunología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

²Servicio de Nefrología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

³Área de Medicina Legal y Forense, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Campus Regional de Excelencia Internacional Mare Nostrum, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, 30100 Murcia, España.

- doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241310491>
- PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445668>
- JCR 2023 Impact Factor: 4.9 (BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY 66/313 – Q1)

Contribución del doctorando al artículo: análisis formal, investigación, recursos y curación de datos.

El doctorando ha sido, asimismo, coautor de los trabajos que se listan a continuación. Aunque no forman parte de la tesis, versan, como se ha detallado en la reflexión unificada, sobre cuestiones estrechamente relacionadas con la misma:

Artículo suplementario AS1:

Víctor Jiménez-Coll¹, Jaouad El kaaoui-El band¹, Santiago Llorente², Rosana González-López¹, Marina Fernández-González¹, Helios Martínez-Banaclocha¹, José Antonio Galián¹, Carmen Botella¹, María Rosa Moya-Quiles¹, Alfredo Minguela¹, Isabel Legaz³, Manuel Muro¹. “All that glitters in cfDNA analysis is not gold or its utility is completely established due to graft damage: a critical review in the field of transplantation”. *Diagnostics* 2023, **13** (12), 1982 (13 pp).

¹Servicio de Inmunología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

²Servicio de Nefrología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

³Área de Medicina Legal y Forense, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Campus Regional de Excelencia Internacional Mare Nostrum, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, 30100 Murcia, España.

- doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13121982>
- PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37370877>
- JCR 2023 Impact Factor: 3.0 (MEDICINE, GENERAL & INTERNAL 58/325 – Q1)

Contribución del doctorando al artículo: revisión bibliográfica, curación de datos y redacción.

Artículo suplementario AS2:

Carmen Botella¹, Víctor Jiménez-Coll¹, Marina Fernández-González¹, José Antonio Galián¹, Francisco Morales², Gloria Martínez-Gómez³, María José Alegría¹, Rosana González-López¹, María Rosa Moya-Quiles¹, Helios Martínez-Banaclocha¹, Alfredo Minguela¹, Isabel Legaz⁴, Santiago Llorente², Manuel Muro¹. “Monitoring of donor-derived cell-free DNA in kidney allograft recipients during two years: experience of one center”. *Sometido a publicación*, 2024.

¹Servicio de Inmunología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

²Servicio de Nefrología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

³Servicio de Urología, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, España.

⁴Área de Medicina Legal y Forense, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Campus Regional de Excelencia Internacional Mare Nostrum, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, 30100 Murcia, España.

- doi: <https://doi.org/10.20944/preprints202407.0492.v1>

Contribución del doctorando al artículo: metodología, *software*, análisis formal, investigación, recursos y curación de datos.

6.2 Financiación

La investigación desarrollada en los artículos anteriores ha sido financiada parcialmente por los siguientes proyectos de investigación, en los que el doctorando ha participado como investigador colaborador:

Proyecto de investigación PI1: “Biomarcadores genómicos y epigenéticos no invasivos en sangre y orina de moléculas implicadas en rechazo celular o humoral versus tolerancia al injerto”.

- Referencia: PI19/01194
- Investigador principal: Manuel Muro Amador
- Organismo financiador: Instituto de Salud Carlos III
- Dotación: 99220 €

- Fecha de inicio: 1/1/2020

Artículos financiados: **A1, A2, A3, AS1, AS2.**

Proyecto de investigación PI2: “Utilidad de la monitorización de la inmunotolerancia versus rechazo del injerto mediante biomarcadores celulares, genómicos y transcriptómicos, con análisis de ddcfDNA, m-cfDNA, mtDNA y miRNA, y su transversalidad con herramientas computacionales de predicción”.

- Referencia: AP183152023
- Investigador principal: Manuel Muro Amador
- Organismo financiador: Fundación Mutua Madrileña
- Dotación: 100000 €
- Fecha de inicio: 28/7/2023

Artículos financiados: **AS2.**

7. ABREVIATURAS

AIM2: ausente en melanoma 2

AKI: lesión renal aguda

aKIR: KIR activador

ALR: receptor tipo AIM2

AMR: rechazo mediado por anticuerpos

APC: célula presentadora de antígenos

ATG: globulina antitimocítica

ATN: necrosis tubular aguda

AZA: azatioprina

BCMA: antígeno de maduración de células B

BCR: (complejo) receptor de células B

BKV: virus BK

BKVN: nefropatía asociada al virus BK

Breg: (célula) B reguladora

C: (dominio) constante

CAR-T: receptor de antígenos quimérico

CARD: dominio de activación y reclutamiento de caspasa

CDC: citotoxicidad dependiente de complemento

CDI: *Clostridium difficile*

CDR: dominio de reconocimiento de carbohidratos

cf-mtDNA: ADN mitocondrial libre circulante

cfDNA: ADN libre circulante

cffDNA: ADN fetal libre circulante

CLP: progenitor linfoide común

CLR: receptor tipo lectina C

CMV: citomegalovirus

CMV-CMI: monitorización de la inmunidad celular específica contra el CMV

CNI: inhibidor de la calcineurina

cPRA: PRA calculado

cTAF: fracción alélica tumoral circulante

ctDNA: ADN tumoral libre circulante

CTL: linfocito T citotóxico

CysC: cistatina C

D: (segmento de) diversidad

DAMP: patrón molecular asociado al daño

DC: célula dendrítica

dd-cfDNA: ADN libre circulante derivado del donante

DGF: disfunción primaria del injerto

DN: (célula) doble negativa

dnDSA: DSA *de novo*

DP: (célula) doble positiva

DRNE: donante de riesgo no estándar

DSA: anticuerpo específico de donante

dsRNA: ARN de doble cadena

DTT: ditioneitol

EBV: virus de Epstein-Barr

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada

ER: retículo endoplasmático

ERC: enfermedad renal crónica

ESRD: enfermedad renal en etapa terminal

ETP: progenitor tímico temprano

FC-XM: prueba cruzada por citometría de flujo

FDA: U.S. Food and Drug Administration

GC: centro germinal

GFR: tasa de filtración glomerular

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HLA: (sistema del) antígeno leucocitario humano

HLA-I: HLA de clase I

HLA-II: HLA de clase II

HMGB1: High Mobility Group Box 1 (proteína de alta movilidad del grupo 1)

HSP: proteína de choque térmico

IA: inteligencia artificial

IFI: infección fúngica invasiva

IFN-I: interferón de tipo I

iKIR: KIR inhibidor

IL: interleucina

IL-2Ra: cadena alfa del receptor de IL-2

ITAM: motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina

ITIM: motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina

iTreg: (célula) Treg inducida

ITU: infección del tracto urinario

J: (segmento de) unión

KIM-1: molécula-1 de lesión renal

KIR: Killer Immunoglobulin-like Receptor (receptor tipo inmunoglobina de célula NK)

LE: lista de espera en trasplante

LRR: repetición rica en leucina

MBC: célula B de memoria

MFI: intensidad media de fluorescencia (del anticuerpo)

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad

miRNA: micro ARN

MMF: micofenolato mofetilo

MPA: ácido micofenólico

mTORi: inhibidor de la diana de rapamicina

MZ B: (célula) B de la zona marginal

NF-κB: factor nuclear kappa B

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa neutrófila

NK: (célula) *natural killer*

NKP: (célula) NK precursora

NLR: receptor tipo NOD

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OPN: osteopontina

PAMP: patrón molecular asociado a patógenos

PATHI: Programa de Acceso al Trasplante de Pacientes Hiperinmunizados

PBL: leucocito de sangre periférica

PRA: panel reactivo de anticuerpos

PRR: receptor de reconocimiento del patrón

PTLD: enfermedad linfoproliferativa postrasplante

pTreg: (célula) Treg periférica inducida

RLR: receptor tipo RIG-I

SNC: sistema nervioso central

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido

TCMR: rechazo mediado por células T

TCR: (complejo) receptor de células T

Tfh: (célula) T folicular

Th: (célula) T colaboradora

TLR: receptor tipo Toll

TNF: factor de necrosis tumoral

TNFSF: superfamilia de los TNF

TNFR: receptor del TNF

TNFRSF: superfamilia de los TNFR

TRAF: factor asociado a TNFR

TRDV: trasplante renal de donante vivo

Treg: (célula) T reguladora

tTreg: (célula) Treg derivada del timo

TTV: virus Torque teno

V: (dominio) variable

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VXM: *crossmatch* virtual

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2022. 587 p.
2. Peakman M, Vergani D. Inmunología básica y clínica. 2.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2011. 365 p.
3. Murphy K, Weaver C. Inmunología de Janeway. Madrid: Manual Moderno; 2019. 803 p.
4. Kaur BP, Secord E. Innate immunity. *Pediatr Clin North Am.* Octubre de 2019;66(5):905-11. doi: [10.1016/j.pcl.2019.06.011](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.011).
5. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* Enero de 2007;81(1):1-5. doi: [10.1189/jlb.0306164](https://doi.org/10.1189/jlb.0306164).
6. Abe T, Marutani Y, Shoji I. Cytosolic DNA-sensing immune response and viral infection. *Microbiol Immunol.* Febrero de 2019;63(2):51-64. doi: [10.1111/1348-0421.12669](https://doi.org/10.1111/1348-0421.12669).
7. Wicherska-Pawłowska K, Wróbel T, Rybka J. Toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors (NLRs), and RIG-I-like Receptors (RLRs) in innate immunity. TLRs, NLRs, and RLRs ligands as immunotherapeutic agents for hematopoietic diseases. *Int J Mol Sci.* 13 de diciembre de 2021;22(24):13397. doi: [10.3390/ijms222413397](https://doi.org/10.3390/ijms222413397).
8. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell.* 19 de marzo de 2020;180(6):1044-66. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041).
9. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med.* Junio de 2003;9(6):263-8. doi: [10.1016/s1471-4914\(03\)00071-6](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(03)00071-6).
10. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 19 de diciembre de 2002;420(6917):885-91. doi: [10.1038/nature01326](https://doi.org/10.1038/nature01326).
11. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 24 de julio de 1997;388(6640):394-7. doi: [10.1038/41131](https://doi.org/10.1038/41131).
12. Rehwinkel J, Gack MU. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing. *Nat Rev Immunol.* Septiembre de 2020;20(9):537-51. doi: [10.1038/s41577-020-0288-3](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0288-3).
13. Kim YK, Shin JS, Nahm MH. NOD-Like receptors in infection, immunity, and diseases. *Yonsei Med J.* Enero de 2016;57(1):5-14. doi: [10.3349/ymj.2016.57.1.5](https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.5).
14. Geijtenbeek TBH, Gringhuis SI. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat Rev Immunol.* Julio de 2009;9(7):465-79. doi: [10.1038/nri2569](https://doi.org/10.1038/nri2569).
15. Wang B, Bhattacharya M, Roy S, Tian Y, Yin Q. Immunobiology and structural biology of AIM2 inflammasome. *Mol Aspects Med.* Diciembre de 2020;76:100869. doi: [10.1016/j.mam.2020.100869](https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100869).
16. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* Febrero de 2020;20(2):95-112. doi: [10.1038/s41577-019-0215-7](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7).
17. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:139-62. doi: [10.1146/annurev-immunol-030409-101323](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101323).
18. Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev.* Noviembre de 2017;280(1):41-56. doi: [10.1111/imr.12577](https://doi.org/10.1111/imr.12577).
19. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones.* Enero de 2009;14(1):105-11. doi: [10.1007/s12192-008-0068-7](https://doi.org/10.1007/s12192-008-0068-7).
20. Zhang X, Yu W. Heat shock proteins and viral infection. *Front Immunol.* 5 de agosto de 2022;13:947789. doi: [10.3389/fimmu.2022.947789](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.947789).

21. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 15 de junio de 2016;213:8-14. doi: [10.1016/j.ijcard.2015.08.109](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109). Fe de erratas en: *Int J Cardiol.* 15 de septiembre de 2023;387:131126. doi: [10.1016/j.ijcard.2023.131126](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131126).
22. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review. *J Adv Res.* Septiembre de 2017;8(5):487-93. doi: [10.1016/j.jare.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003).
23. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* 7 de enero de 2011;331(6013):44-9. doi: [10.1126/science.1198687](https://doi.org/10.1126/science.1198687).
24. Yu J, Freud AG, Caligiuri MA. Location and cellular stages of NK cell development. *Trends Immunol.* Diciembre de 2013;34(12):573-82. doi: [10.1016/j.it.2013.07.005](https://doi.org/10.1016/j.it.2013.07.005).
25. Perera Molligoda Arachchige AS. Human NK cells: From development to effector functions. *Innate Immun.* Abril de 2021;27(3):212-29. doi: [10.1177/17534259211001512](https://doi.org/10.1177/17534259211001512).
26. Quatrini L, Della Chiesa M, Sivori S, Mingari MC, Pende D, Moretta L. Human NK cells, their receptors and function. *Eur J Immunol.* Julio de 2021;51(7):1566-79. doi: [10.1002/eji.202049028](https://doi.org/10.1002/eji.202049028).
27. Pende D, Falco M, Vitale M, Cantoni C, Vitale C, Munari E, et al. Killer Ig-like receptors (KIRs): their role in NK cell modulation and developments leading to their clinical exploitation. *Front Immunol.* 28 de mayo de 2019;10:1179. doi: [10.3389/fimmu.2019.01179](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01179).
28. Martinet L, Smyth MJ. Balancing natural killer cell activation through paired receptors. *Nat Rev Immunol.* Abril de 2015;15(4):243-54. doi: [10.1038/nri3799](https://doi.org/10.1038/nri3799).
29. Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *J Leukoc Biol.* Junio de 2019;105(6):1319-29. doi: [10.1002/JLB.MR0718-269R](https://doi.org/10.1002/JLB.MR0718-269R).
30. Vogt S, Mattner J. NKT Cells contribute to the control of microbial infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 14 de septiembre de 2021;11:718350. doi: [10.3389/fcimb.2021.718350](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.718350).
31. Singh AK, Tripathi P, Cardell SL. Type II NKT cells: an elusive population with immunoregulatory properties. *Front Immunol.* 28 de agosto de 2018;9:1969. doi: [10.3389/fimmu.2018.01969](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01969).
32. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Inmunología de Kuby.* 6.^a ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2007. 574 p.
33. Shukla S, Langley MA, Singh J, Edgar JM, Mohtashami M, Zúñiga-Pflücker JC, et al. Progenitor T-cell differentiation from hematopoietic stem cells using Delta-like-4 and VCAM-1. *Nat Methods.* Mayo de 2017;14(5):531-8. doi: [10.1038/nmeth.4258](https://doi.org/10.1038/nmeth.4258).
34. Yang Q, Jeremiah Bell J, Bhandoola A. T-cell lineage determination. *Immunol Rev.* Noviembre de 2010;238(1):12-22. doi: [10.1111/j.1600-065X.2010.00956.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00956.x).
35. Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends Immunol.* Junio de 2012;33(6):256-63. doi: [10.1016/j.it.2012.03.005](https://doi.org/10.1016/j.it.2012.03.005).
36. Wucherpfennig KW, Gagnon E, Call MJ, Huseby ES, Call ME. Structural biology of the T-cell receptor: insights into receptor assembly, ligand recognition, and initiation of signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* Abril de 2010;2(4):a005140. doi: [10.1101/cshperspect.a005140](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005140).
37. Cano RLE, Lopera HDE. Introduction to T and B lymphocytes. En: Anaya J-M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R, editores. *Autoimmunity: from bench to bedside*

- [Internet]. Bogotá: El Rosario University Press; 2013 [citado 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471>
38. Turner SJ, Doherty PC, McCluskey J, Rossjohn J. Structural determinants of T-cell receptor bias in immunity. *Nat Rev Immunol*. Diciembre de 2006;6(12):883-94. doi: [10.1038/nri1977](https://doi.org/10.1038/nri1977).
 39. Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:591-619. doi: [10.1146/annurev.immunol.021908.132706](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132706).
 40. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1 de abril de 1986;136(7):2348-57. doi: [10.4049/jimmunol.136.7.2348](https://doi.org/10.4049/jimmunol.136.7.2348).
 41. Zhu X, Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *Int J Mol Sci*. 28 de octubre de 2020;21(21):8011. doi: [10.3390/ijms21218011](https://doi.org/10.3390/ijms21218011).
 42. Fang D, Zhu J. Dynamic balance between master transcription factors determines the fates and functions of CD4 T cell and innate lymphoid cell subsets. *J Exp Med*. 3 de julio de 2017;214(7):1861-76. doi: [10.1084/jem.20170494](https://doi.org/10.1084/jem.20170494).
 43. Butcher MJ, Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. *Fac Rev*. 15 de marzo de 2021;10:30. doi: [10.12703/r/10-30](https://doi.org/10.12703/r/10-30).
 44. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. Septiembre de 2015;75(1):14-24. doi: [10.1016/j.cyto.2015.05.010](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.010).
 45. Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity*. 21 de agosto de 2014;41(2):283-95. doi: [10.1016/j.immuni.2014.06.016](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.016).
 46. Henriksson J, Chen X, Gomes T, Ullah U, Meyer KB, Miragaia R, et al. Genome-wide CRISPR screens in T helper cells reveal pervasive crosstalk between activation and differentiation. *Cell*. 7 de febrero de 2019;176(4):882-896.e18. doi: [10.1016/j.cell.2018.11.044](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.044).
 47. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. Noviembre de 2005;6(11):1133-41. doi: [10.1038/ni1261](https://doi.org/10.1038/ni1261).
 48. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*. 17 de abril de 2009;30(4):576-87. doi: [10.1016/j.immuni.2009.02.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.02.007).
 49. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med*. 6 de agosto de 2007;204(8):1849-61. doi: [10.1084/jem.20070663](https://doi.org/10.1084/jem.20070663).
 50. Mao K, Baptista AP, Tamoutounour S, Zhuang L, Bouladoux N, Martins AJ, et al. Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism. *Nature*. 8 de febrero de 2018;554(7691):255-9. doi: [10.1038/nature25437](https://doi.org/10.1038/nature25437).
 51. López-Hoyos M. Monitorización de células reguladoras. En: Muro Amador M, Martorell Pons J, editores. *Monitorización inmunológica del trasplante*. Barcelona: Elsevier; 2015.
 52. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1 de agosto de 1995;155(3):1151-64. doi: [10.4049/jimmunol.155.3.1151](https://doi.org/10.4049/jimmunol.155.3.1151).

53. Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol.* abril de 2003;4(4):337-42. doi: [10.1038/ni909](https://doi.org/10.1038/ni909).
54. Thornton AM, Korty PE, Tran DQ, Wohlfert EA, Murray PE, Belkaid Y, et al. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3+ T regulatory cells. *J Immunol.* 1 de abril de 2010;184(7):3433-41. doi: [10.4049/jimmunol.0904028](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904028).
55. Yadav M, Louvet C, Davini D, Gardner JM, Martinez-Llordella M, Bailey-Bucktrout S, et al. Neuropilin-1 distinguishes natural and inducible regulatory T cells among regulatory T cell subsets in vivo. *J Exp Med.* 24 de septiembre de 2012;209(10):1713-22, S1-19. doi: [10.1084/jem.20120822](https://doi.org/10.1084/jem.20120822).
56. Burchill MA, Yang J, Vogtenhuber C, Blazar BR, Farrar MA. IL-2 receptor beta-dependent STAT5 activation is required for the development of Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol.* 1 de enero de 2007;178(1):280-90. doi: [10.4049/jimmunol.178.1.280](https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.1.280).
57. Takimoto T, Wakabayashi Y, Sekiya T, Inoue N, Morita R, Ichiyama K, et al. Smad2 and Smad3 are redundantly essential for the TGF-beta-mediated regulation of regulatory T plasticity and Th1 development. *J Immunol.* 15 de julio de 2010;185(2):842-55. doi: [10.4049/jimmunol.0904100](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904100).
58. Nurieva RI, Chung Y, Martinez GJ, Yang XO, Tanaka S, Matskevitch TD, et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells. *Science.* 21 de agosto de 2009;325(5943):1001-5. doi: [10.1126/science.1176676](https://doi.org/10.1126/science.1176676).
59. Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity.* 21 de mayo de 2019;50(5):1132-48. doi: [10.1016/j.immuni.2019.04.011](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011).
60. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity.* 16 de octubre de 2014;41(4):529-42. doi: [10.1016/j.immuni.2014.10.004](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.004).
61. van Besouw NM, Mendoza Rojas A, Baan CC. The role of follicular T helper cells in the humoral alloimmune response after clinical organ transplantation. *HLA.* Noviembre de 2019;94(5):407-14. doi: 10.1111/tan.13671. doi: [10.1111/tan.13671](https://doi.org/10.1111/tan.13671).
62. Gowthaman U, Chen JS, Zhang B, Flynn WF, Lu Y, Song W, et al. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science.* 30 de agosto de 2019;365(6456):eaaw6433. doi: [10.1126/science.aaw6433](https://doi.org/10.1126/science.aaw6433).
63. Cassioli C, Baldari CT. The expanding arsenal of cytotoxic T cells. *Front Immunol.* 20 de abril de 2022;13:883010. doi: [10.3389/fimmu.2022.883010](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883010).
64. Wesche-Soldato DE, Chung CS, Gregory SH, Salazar-Mather TP, Ayala CA, Ayala A. CD8+ T cells promote inflammation and apoptosis in the liver after sepsis: role of Fas-FasL. *Am J Pathol.* Julio de 2007;171(1):87-96 doi: [10.2353/ajpath.2007.061099](https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061099).
65. Raskov H, Orhan A, Christensen JP, Gögenur I. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *Br J Cancer.* Enero de 2021;124(2):359-67. doi: [10.1038/s41416-020-01048-4](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01048-4).
66. Cruickshank MN, Ulgiati D. The role of notch signaling in the development of a normal B-cell repertoire. *Immunol Cell Biol.* Febrero de 2010;88(2):117-24. doi: [10.1038/icb.2009.73](https://doi.org/10.1038/icb.2009.73).
67. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* Abril de 2013;131(4):959-71. doi: [10.1016/j.jaci.2013.01.046](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.046).
68. Laidlaw BJ, Cyster JG. Transcriptional regulation of memory B cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* Abril de 2021;21(4):209-20. doi: [10.1038/s41577-020-00446-2](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00446-2).
69. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol.* Marzo de 2015;15(3):160-71. doi: [10.1038/nri3795](https://doi.org/10.1038/nri3795).

70. Cancro MP, Tomayko MM. Memory B cells and plasma cells: The differentiative continuum of humoral immunity. *Immunol Rev.* Septiembre de 2021;303(1):72-82. doi: [10.1111/imr.13016](https://doi.org/10.1111/imr.13016).
71. Lin KI, Angelin-Duclos C, Kuo TC, Calame K. Blimp-1-dependent repression of Pax-5 is required for differentiation of B cells to immunoglobulin M-secreting plasma cells. *Mol Cell Biol.* Julio de 2002;22(13):4771-80. doi: [10.1128/MCB.22.13.4771-4780.2002](https://doi.org/10.1128/MCB.22.13.4771-4780.2002).
72. Jansen K, Cevhertas L, Ma S, Satitsuksanoa P, Akdis M, van de Veen W. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy.* Septiembre de 2021;76(9):2699-715. doi: [10.1111/all.14763](https://doi.org/10.1111/all.14763).
73. Michaud D, Steward CR, Mirlekar B, Pylayeva-Gupta Y. Regulatory B cells in cancer. *Immunol Rev.* Enero de 2021;299(1):74-92. doi: [10.1111/imr.12939](https://doi.org/10.1111/imr.12939).
74. Catalán D, Mansilla MA, Ferrier A, Soto L, Oleinika K, Aguillón JC, et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Front Immunol.* 29 de abril de 2021;12:611795. doi: [10.3389/fimmu.2021.611795](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.611795).
75. NCI dictionary of cancer terms [Internet] Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2019. Transplantation; [citado 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/transplantation>
76. World Health Organization. Global glossary of terms and definitions on donation and transplantation. [Internet] Ginebra: World Health Organization; 2009 [citado 16 de septiembre de 2024]. 30 p. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/341813>
77. López-Hoyos M, Ruiz San Millán JC, San Segundo Arribas D, Rodrigo Calabria E. Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. *Nefrología al día* [Internet]. Santander: Sociedad Española de Nefrología; 8 de diciembre de 2021 [citado 16 de septiembre de 2024]. 21 p. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-inmunobiologia-del-trasplante-estudios-inmunologicos-del-donante-y-del-146>
78. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med.* 7 de septiembre de 2000;343(10):702-9. doi: [10.1056/NEJM200009073431006](https://doi.org/10.1056/NEJM200009073431006).
79. Muro M, Alvarez-Lopez MR, Moya-Quiles MR. Histocompatibilidad en el trasplante. En: Pascual Parrilla P, Ramírez P, Ríos A, editores. *Manual sobre donación y trasplante de órganos*. Madrid: Arán; 2008. p. 589-602
80. Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. *Science.* 15 de junio de 1990;248(4961):1349-56. doi: [10.1126/science.2113314](https://doi.org/10.1126/science.2113314).
81. Otten HG, Verhaar MC, Borst HPE, Hené RJ, van Zuilen AD. Pretransplant donor-specific HLA class-I and -II antibodies are associated with an increased risk for kidney graft failure. *Am J Transplant.* Junio de 2012;12(6):1618-23. doi: [10.1111/j.1600-6143.2011.03985.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03985.x).
82. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* Julio de 2015;26(7):1489-502. doi: [10.1681/ASN.2014080837](https://doi.org/10.1681/ASN.2014080837).
83. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 3 de abril de 1969;280(14):735-9. doi: [10.1056/NEJM196904032801401](https://doi.org/10.1056/NEJM196904032801401).
84. Cecka JM. Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *Am J Transplant.* Enero de 2010;10(1):26-9. doi: [10.1111/j.1600-6143.2009.02927.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02927.x).
85. Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6 de enero de 2018;13(1):182-92. doi: [10.2215/CJN.00700117](https://doi.org/10.2215/CJN.00700117).

86. Tambur AR, Herrera ND, Haarberg KMK, Cusick MF, Gordon RA, Leventhal JR, et al. Assessing antibody strength: comparison of MFI, C1q, and titer information. *Am J Transplant*. Septiembre de 2015;15(9):2421-30. doi: [10.1111/ajt.13295](https://doi.org/10.1111/ajt.13295).
87. Valentín MO, Crespo M, Fernández C, Muro M, Vega R, Palou E, et al. Improving the access of highly sensitized patients to kidney transplantation from deceased donors: the Spanish PATHI program with allocation based on the virtual crossmatch. *Transplantation*. Marzo de 2024;108(3):787-801. doi: [10.1097/TP.0000000000004824](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004824).
88. Comins-Boo A, Irure-Ventura J, Valentín MO, Belmar-Vega L, López Del Moral Cuesta C, Valero San Cecilio R, et al. Low-risk delisting strategy in highly sensitized patients without donor offers included in exchange donation programs. One single-center experience. *Hum Immunol*. Mayo de 2024;85(3):110806. doi: [10.1016/j.humimm.2024.110806](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2024.110806).
89. García-Jiménez S, Paz-Artal E, Trujillo H, Polanco N, Castro MJ, Del Rey MJ, et al. A personalised delisting strategy enables successful kidney transplantation in highly sensitised patients with preformed donor-specific anti HLA antibodies. *HLA*. Junio de 2024;103(6):e15572. doi: [10.1111/tan.15572](https://doi.org/10.1111/tan.15572).
90. Caballero A, Fernández N, Lavado R, Bravo MJ, Miranda JM, Alonso A. Tolerogenic response: Allorecognition pathways. *Transpl Immunol*. Diciembre de 2006;17(1):3-6. doi: [10.1016/j.trim.2006.09.034](https://doi.org/10.1016/j.trim.2006.09.034).
91. Hornick P. Direct and indirect allorecognition. *Methods Mol Biol*. 2006;333:145-56. doi: [10.1385/1-59745-049-9:145](https://doi.org/10.1385/1-59745-049-9:145).
92. Morelli AE, Bracamonte-Baran W, Burlingham WJ. Donor-derived exosomes: the trick behind the semidirect pathway of allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant*. Febrero de 2017;22(1):46-54. doi: [10.1097/MOT.0000000000000372](https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000372).
93. Afzali B, Lechler RI, Hernández-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens*. 23 de junio de 2007;69(6):545-56. doi: [10.1111/j.1399-0039.2007.00834.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2007.00834.x).
94. Rothstein DM, Sayegh MH. T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. *Immunol Rev*. Diciembre de 2003;196:85-108. doi: [10.1046/j.1600-065x.2003.00088.x](https://doi.org/10.1046/j.1600-065x.2003.00088.x).
95. Weiss A, Manger B, Imboden J. Synergy between the T3/antigen receptor complex and Tp44 in the activation of human T cells. *J Immunol*. 1 de agosto de 1986;137(3):819-25. doi: [10.4049/jimmunol.137.3.819](https://doi.org/10.4049/jimmunol.137.3.819).
96. Azuma M. Co-signal molecules in T-cell activation: historical overview and perspective. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1189:3-23. doi: [10.1007/978-981-32-9717-3_1](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9717-3_1).
97. Metzler WJ, Bajorath J, Fenderson W, Shaw SY, Constantine KL, Naemura J, et al. Solution structure of human CTLA-4 and delineation of a CD80/CD86 binding site conserved in CD28. *Nat Struct Biol*. Julio de 1997;4(7):527-31. doi: [10.1038/nsb0797-527](https://doi.org/10.1038/nsb0797-527).
98. Schwartz JCD, Zhang X, Nathenson SG, Almo SC. Structural mechanisms of costimulation. *Nat Immunol*. Mayo de 2002;3(5):427-34. doi: [10.1038/ni0502-427](https://doi.org/10.1038/ni0502-427).
99. Girard T, Gaucher D, El-Far M, Breton G, Sékaly RP. CD80 and CD86 IgC domains are important for quaternary structure, receptor binding and co-signaling function. *Immunol Lett*. Septiembre de 2014;161(1):65-75. doi: [10.1016/j.imlet.2014.05.002](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.05.002).
100. Bodmer JL, Schneider P, Tschopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends Biochem Sci*. Enero de 2002;27(1):19-26. doi: [10.1016/s0968-0004\(01\)01995-8](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(01)01995-8).
101. Edinur HA, Manaf SM, Che Mat NF. Genetic barriers in transplantation medicine. *World J Transplant*. 24 de septiembre de 2016;6(3):532-41. doi: [10.5500/wjt.v6.i3.532](https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i3.532).

102. Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant*. 2012;2012:193724. doi: [10.1155/2012/193724](https://doi.org/10.1155/2012/193724).
103. Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. *J Thorac Dis*. Diciembre de 2017;9(12):5440-57. doi: [10.21037/jtd.2017.11.83](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.83).
104. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling chronic kidney transplant rejection: challenges and promises. *Front Immunol*. 20 de mayo de 2021;12:661643. doi: [10.3389/fimmu.2021.661643](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661643).
105. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. Febrero de 2018;18(2):293-307. doi: [10.1111/ajt.14625](https://doi.org/10.1111/ajt.14625).
106. Delville M, Charreau B, Rabant M, Legendre C, Anglicheau D. Pathogenesis of non-HLA antibodies in solid organ transplantation: where do we stand? *Hum Immunol*. Noviembre de 2016;77(11):1055-62. doi: [10.1016/j.humimm.2016.05.021](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.05.021).
107. Cross AR, Glotz D, Mooney N. The role of the endothelium during antibody-mediated rejection: from victim to accomplice. *Front Immunol*. 29 de enero de 2018;9:106. doi: [10.3389/fimmu.2018.00106](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00106).
108. Anglicheau D, Suthanthiran M. Noninvasive prediction of organ graft rejection and outcome using gene expression patterns. *Transplantation*. 27 de julio de 2008;86(2):192-9. doi: [10.1097/TP.0b013e31817eef7b](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31817eef7b).
109. Wood KJ, Zaitse M, Goto R. Cell mediated rejection. *Methods Mol Biol*. 2013;1034:71-83. doi: [10.1007/978-1-62703-493-7_3](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-493-7_3).
110. Singh P, Razonable RR, Lorenz EC, DiCaudo DJ, Sukov WR, Bridges AG, et al. Chronic graft-versus-host disease in pancreas after kidney transplant recipients – An unrecognized entity. *Am J Transplant*. Febrero de 2021;21(2):883-8. doi: [10.1111/ajt.16273](https://doi.org/10.1111/ajt.16273).
111. Abramyan S, Hanlon M. Kidney transplantation. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2 de enero de 2023 [citado 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567755>
112. Murray JE. Reflections on the first successful kidney transplantation. *World J Surg*. Mayo de 1982;6(3):372-6. doi: [10.1007/BF01653562](https://doi.org/10.1007/BF01653562).
113. Ogobuiro I, Tuma F. Physiology, renal. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 24 de julio de 2023 [citado 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339>
114. Urbano García J. Intervencionismo renal. En: Hernando Avendaño L, Aljama García P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C, Egido de los Ríos J, Lamas Peláez S, editores. *Nefrología clínica*. 3.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; diciembre de 2008. p. 163-71.
115. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. Abril de 2024;105(4S):S117-314. doi: [10.1016/j.kint.2023.10.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018).
116. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86. doi: [10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732).
117. López-Novoa JM, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, López-Hernández FJ. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic

- perspectives. *Pharmacol Ther.* Octubre de 2010;128(1):61-81. doi: [10.1016/j.pharmthera.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.05.006).
118. Pérez Tamajón L, Hernández Marrero D. Evaluación del receptor de trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. *Nefrología al día* [Internet]. Santander: Sociedad Española de Nefrología; 2 de abril de 2024 [citado 16 de septiembre de 2024]. 30 p. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/62>
119. Lee PC, Ozawa M. Reappraisal of HLA antibody analysis and crossmatching in kidney transplantation. *Clin Transpl.* 2007;219-26.
120. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx V, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. *Brenner and Rector's the kidney*. 11.^a ed. Filadelfia (PA): Elsevier; 31 de octubre de 2019. 2793 p.
121. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*. 6.^a ed. Filadelfia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2017. 624 p.
122. Encarnacion Navarro JA. Donación de órganos en pacientes con tumor maligno primario cerebral: posibles donantes en la Región de Murcia. Análisis de los registros internacionales y nacionales [tesis doctoral en Internet]. [Murcia]: Universidad de Murcia; 2022 [citado 16 de septiembre de 2024]. 194 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/120023>
123. Bhaskaran MC, Heidt S, Muthukumar T. Principles of virtual crossmatch testing for kidney transplantation. *Kidney Int Rep.* 15 de marzo de 2022;7(6):1179-88. doi: [10.1016/j.ekir.2022.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.03.006).
124. Asensio E, López-Hoyos M, Romón Í, Ontañón J, San Segundo D. Assessment of Spanish panel reactive antibody calculator and potential usefulness. *Front Immunol.* 11 de mayo de 2017;8:540. doi: [10.3389/fimmu.2017.00540](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00540).
125. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature.* 5 de diciembre de 1964;204(4962):998-1000. doi: [10.1038/204998b0](https://doi.org/10.1038/204998b0).
126. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. *Am J Transplant.* Diciembre de 2003;3(12):1488-500. doi: [10.1046/j.1600-6135.2003.00273.x](https://doi.org/10.1046/j.1600-6135.2003.00273.x).
127. Luo L, Li Z, Wu W, Luo G, Xu C, Sun Z, et al. Role of MICA antibodies in solid organ transplantation. *Clin Transplant.* Febrero de 2014;28(2):152-60. doi: [10.1111/ctr.12295](https://doi.org/10.1111/ctr.12295).
128. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHJ, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 15 de enero de 2013;95(1):19-47. doi: [10.1097/TP.0b013e31827a19cc](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31827a19cc).
129. Graff RJ, Buchanan PM, Dzebisashvili N, Schnitzler MA, Tuttle-Newhall J, Xiao H, et al. The clinical importance of flow cytometry crossmatch in the context of CDC crossmatch results. *Transplant Proc.* Noviembre de 2010;42(9):3471-4. doi: [10.1016/j.transproceed.2010.06.025](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.06.025).
130. Desoutter J, Apithy MJ, Guillaume N. Unexpected positive prospective crossmatches in organ transplant. *Exp Clin Transplant.* Junio de 2017;15(3):253-9. doi: [10.6002/ect.2016.0346](https://doi.org/10.6002/ect.2016.0346).
131. Guillaume N. Improved flow cytometry crossmatching in kidney transplantation. *HLA.* Diciembre de 2018;92(6):375-83. doi: [10.1111/tan.13403](https://doi.org/10.1111/tan.13403).
132. Valentín MO, Hernández D, Crespo M, Mahillo B, Beneyto I, Martínez I, et al. Live donor kidney transplantation. Situation analysis and roadmap. *Nefrologia (Engl Ed).* Enero-febrero de 2022;42(1):85-93. doi: [10.1016/j.nefro.2022.02.002](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.02.002).

133. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*. 10 de marzo de 2010;303(10):959-66. doi: [10.1001/jama.2010.237](https://doi.org/10.1001/jama.2010.237).
134. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA*. 12 de febrero de 2014;311(6):579-86. doi: [10.1001/jama.2013.285141](https://doi.org/10.1001/jama.2013.285141).
135. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int*. Julio de 2014;86(1):162-7. doi: [10.1038/ki.2013.460](https://doi.org/10.1038/ki.2013.460).
136. Poggio ED, Braun WE, Davis C. The science of Stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living kidney donation-evaluation, determinants, and implications for outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. Octubre de 2009;4(10):1677-84. doi: [10.2215/CJN.02740409](https://doi.org/10.2215/CJN.02740409).
137. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-term infectious complications of kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. Febrero de 2022;17(2):286-95. doi: [10.2215/CJN.15971020](https://doi.org/10.2215/CJN.15971020).
138. Grossi PA, Peghin M. Recent advances in cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. Abril de 2024;29(2):131-7. doi: [10.1097/MOT.0000000000001139](https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001139).
139. Morgantetti GF, Balancin ML, de Medeiros GA, Dantas M, Silva GEB. Cytomegalovirus infection in kidney allografts: a review of literature. *Transl Androl Urol*. Mayo de 2019;8(Suppl 2):S192-7. doi: [10.21037/tau.2018.10.14](https://doi.org/10.21037/tau.2018.10.14).
140. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR. Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: a systematic literature review of real-world evidence. *Transpl Infect Dis*. Abril de 2021;23(2):e13483. doi: [10.1111/tid.13483](https://doi.org/10.1111/tid.13483).
141. Stewart AG, Kotton CN. What's new: updates on cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. Abril de 2024;108(4):884-97. doi: [10.1097/TP.0000000000004855](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004855).
142. Sharma R, Tzetzio S, Patel S, Zachariah M, Sharma S, Melendy T. BK Virus in kidney transplant: current concepts, recent advances, and future directions. *Exp Clin Transplant*. Agosto de 2016;14(4):377-84. doi: [10.6002/ect.2016.0030](https://doi.org/10.6002/ect.2016.0030).
143. Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, Brennan DC. BK Virus nephropathy in kidney transplantation: a state-of-the-art review. *Viruses*. 25 de julio de 2022;14(8):1616. doi: [10.3390/v14081616](https://doi.org/10.3390/v14081616).
144. Prezioso C, Pietropaolo V. BK Virus and transplantation. *Viruses*. 22 de abril de 2021;13(5):733. doi: [10.3390/v13050733](https://doi.org/10.3390/v13050733).
145. Le J, Durand CM, Agha I, Brennan DC. Epstein-Barr virus and renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. Enero de 2017;31(1):55-60. doi: [10.1016/j.trre.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.12.001).
146. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. Junio de 2020;97(6):1076-82. doi: [10.1016/j.kint.2020.03.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.018).
147. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. Julio de 2020;20(7):1819-25. doi: [10.1111/ajt.15967](https://doi.org/10.1111/ajt.15967).
148. Tang Y, Li Y, Song T. Optimizing the use of nirmatrelvir/ritonavir in solid organ transplant recipients with COVID-19: A review of immunosuppressant adjustment strategies. *Front Immunol*. 4 de abril de 2023;14:1150341. doi: [10.3389/fimmu.2023.1150341](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150341).

149. Strohaecker J, Aschke V, Koenigsrainer A, Nadalin S, Bachmann R. Urinary tract infections in kidney transplant recipients – Is there a need for antibiotic stewardship? J Clin Med. 31 de diciembre de 2021;11(1):226. doi: [10.3390/jcm11010226](https://doi.org/10.3390/jcm11010226).
150. Ding Uz, Ooi L, Wu HHL, Chinnadurai R. *Clostridioides difficile* infection in kidney transplant recipients. Pathogens. 4 de febrero de 2024;13(2):140. doi: [10.3390/pathogens13020140](https://doi.org/10.3390/pathogens13020140).
151. Li Y, Yang Y, Yang N, Wu Q, Yang J, Guo J, et al. Recent advances in fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection-associated diarrhea after kidney transplantation. Front Microbiomes. 16 de julio de 2024;3:1409967. doi: [10.3389/frmbi.2024.1409967](https://doi.org/10.3389/frmbi.2024.1409967).
152. Leitheiser S, Harner A, Waller JL, Turrentine J, Baer S, Kheda M, et al. Risk Factors associated with invasive fungal infections in kidney transplant patients. Am J Med Sci. Febrero de 2020;359(2):108-16. doi: [10.1016/j.amjms.2019.10.008](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.10.008).
153. Elhaj Mahmoud D, Hérivaux A, Morio F, Briard B, Vigneau C, Desoubieux G, et al. The epidemiology of invasive fungal infections in transplant recipients. Biomed J. Junio de 2024;47(3):100719. doi: [10.1016/j.bj.2024.100719](https://doi.org/10.1016/j.bj.2024.100719).
154. Seok H, Huh K, Cho SY, Kang CI, Chung DR, Huh WS, et al. Invasive fungal diseases in kidney transplant recipients: risk factors for mortality. J Clin Med. 11 de junio de 2020;9(6):1824. doi: [10.3390/jcm9061824](https://doi.org/10.3390/jcm9061824).
155. Morgan TA, Chandran S, Burger IM, Zhang CA, Goldstein RB. Complications of ultrasound-guided renal transplant biopsies. Am J Transplant. Abril de 2016;16(4):1298-305. doi: [10.1111/ajt.13622](https://doi.org/10.1111/ajt.13622).
156. Halloran PF, Madill-Thomsen KS, Reeve J. The molecular phenotype of kidney transplants: insights from the MMDx project. Transplantation. Enero de 2024;108(1):45-71. doi: [10.1097/TP.0000000000004624](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004624).
157. Madill-Thomsen K, Perkowska-Ptasińska A, Böhmig GA, Eskandary F, Einecke G, Gupta G, et al. Discrepancy analysis comparing molecular and histology diagnoses in kidney transplant biopsies. Am J Transplant. Mayo de 2020;20(5):1341-50. doi: [10.1111/ajt.15752](https://doi.org/10.1111/ajt.15752).
158. Han HS, Lubetzky ML. Immune monitoring of allograft status in kidney transplant recipients. Front Nephrol. 8 de noviembre de 2023;3:1293907. doi: [10.3389/fneph.2023.1293907](https://doi.org/10.3389/fneph.2023.1293907).
159. Josephson MA. Monitoring and Managing Graft Health in the kidney transplant recipient. Clin J Am Soc Nephrol. Julio de 2011;6(7):1774-80. doi: [10.2215/CJN.01230211](https://doi.org/10.2215/CJN.01230211).
160. Lee DM, Abecassis MM, Friedewald JJ, Rose S, First MR. Kidney graft surveillance biopsy utilization and trends: results from a survey of high-volume transplant centers. Transplant Proc. Diciembre de 2020;52(10):3085-9. doi: [10.1016/j.transproceed.2020.04.1816](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.04.1816).
161. Friedewald JJ, Kurian SM, Heilman RL, Whisenant TC, Poggio ED, Marsh C, et al. Development and clinical validity of a novel blood-based molecular biomarker for subclinical acute rejection following kidney transplant. Am J Transplant. Enero de 2019;19(1):98-109. doi: [10.1111/ajt.15011](https://doi.org/10.1111/ajt.15011).
162. Marsh CL, Kurian SM, Rice JC, Whisenant TC, David J, Rose S, et al. Application of TruGraf v1: a novel molecular biomarker for managing kidney transplant recipients with stable renal function. Transplant Proc. Abril de 2019;51(3):722-8. doi: [10.1016/j.transproceed.2019.01.054](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.054).

163. Cheung R, Xu H, Jin X, Tian W, Pinney K, Bu L, et al. Validation of a gene expression signature to measure immune quiescence in kidney transplant recipients in the CLIA setting. *Biomark Med.* Junio de 2022;16(8):647-61. doi: [10.2217/bmm-2022-0113](https://doi.org/10.2217/bmm-2022-0113).
164. Van Loon E, Giral M, Anglicheau D, Lerut E, Dubois V, Rabeyrin M, et al. Diagnostic performance of kSORT, a blood-based mRNA assay for noninvasive detection of rejection after kidney transplantation: a retrospective multicenter cohort study. *Am J Transplant.* Febrero de 2021;21(2):740-50. doi: [10.1111/ajt.16179](https://doi.org/10.1111/ajt.16179).
165. Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB, Sebastian A, Wright HI, Sigle G, et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. *Transplantation.* Septiembre de 2006;82(5):663-8. doi: [10.1097/01.tp.0000234837.02126.70](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000234837.02126.70).
166. Gielis EM, Ledeganck KJ, De Winter BY, Del Favero J, Bosmans JL, Claas FHJ, et al. Cell-free DNA: an upcoming biomarker in transplantation. *Am J Transplant.* Octubre de 2015;15(10):2541-51. doi: [10.1111/ajt.13387](https://doi.org/10.1111/ajt.13387).
167. Park S, Guo K, Heilman RL, Poggio ED, Taber DJ, Marsh CL, et al. Combining blood gene expression and cellfree DNA to diagnose subclinical rejection in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* Octubre de 2021;16(10):1539-51. doi: [10.2215/CJN.05530421](https://doi.org/10.2215/CJN.05530421).
168. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* Febrero de 2012;12(2):388-99. doi: [10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x).
169. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, et al. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *Am J Transplant.* Noviembre de 2015;15(11):2921-30. doi: [10.1111/ajt.13347](https://doi.org/10.1111/ajt.13347).
170. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant.* Mayo de 2012;12(5):1157-67. doi: [10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x).
171. Focosi D, Antonelli G, Pistello M, Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect.* julio de 2016;22(7):589-93. doi: [10.1016/j.cmi.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.007).
172. Doberer K, Haupenthal F, Nackenhorst M, Bauernfeind F, Dermuth F, Eigenschink M, et al. Torque teno virus load is associated with subclinical alloreactivity in kidney transplant recipients: a prospective observational trial. *Transplantation.* Septiembre de 2021;105(9):2112-8. doi: [10.1097/TP.0000000000003619](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003619).
173. Gore EJ, Gard L, Niesters HGM, Van Leer Buter CC. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Front Med (Lausanne).* 13 de junio de 2023;10:1168400. doi: [10.3389/fmed.2023.1168400](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1168400).
174. Aiyegbusi O, McGregor E, McManus SK, Stevens KI. Immunosuppression therapy in kidney transplantation. *Urol Clin North Am.* Mayo de 2022;49(2):345-60. doi: [10.1016/j.ucl.2021.12.010](https://doi.org/10.1016/j.ucl.2021.12.010).
175. Montero N, Rodrigo E, Crespo M, Cruzado JM, Gutiérrez-Dalmau A, Mazuecos A, et al. The use of lymphocyte-depleting antibodies in specific populations of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando).* Diciembre de 2023;37(4):100795. doi: [10.1016/j.trre.2023.100795](https://doi.org/10.1016/j.trre.2023.100795).

176. Cosimi AB, Wortis HH, Delmonico FL, Russell PS. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients: importance of T cell monitoring. *Surgery*. Agosto de 1976;80(2):155-63.
177. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, Besse T, Berthoux F, Alamartine E, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 27 de septiembre de 2001;72(6):1050-5. doi: [10.1097/00007890-200109270-00012](https://doi.org/10.1097/00007890-200109270-00012).
178. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs*. Febrero de 2010;24(1):55-76. doi: [10.2165/11203990-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11203990-000000000-00000).
179. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 27 de enero de 2004;77(2):166-76. doi: [10.1097/01.TP.0000109643.32659.C4](https://doi.org/10.1097/01.TP.0000109643.32659.C4).
180. Clatworthy MR, Friend PJ, Calne RY, Rebello PRU, Hale G, Waldmann H, et al. Alemtuzumab (CAMPATH-1H) for the treatment of acute rejection in kidney transplant recipients: long-term follow-up. *Transplantation*. 15 de abril de 2009;87(7):1092-5. doi: [10.1097/TP.0b013e31819d3353](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31819d3353).
181. Zheng J, Song W. Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. Julio de 2017;96(28):e7151. doi: [10.1097/MD.00000000000007151](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007151).
182. Gordon RD, Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE. Cyclosporine-steroid combination therapy in 84 cadaveric renal transplants. *Am J Kidney Dis*. Junio de 1985;5(6):307-12. doi: [10.1016/s0272-6386\(85\)80159-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(85)80159-1).
183. Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. *Clin Chem*. 1 de noviembre de 1993;39(11):2219-28. doi: [10.1093/clinchem/39.11.2219](https://doi.org/10.1093/clinchem/39.11.2219).
184. Meera M, Manikandan S, Parameswaran S. Adverse effects of tacrolimus and its associated risk factors in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. Enero de 2023;21(1):22-7. doi: [10.6002/ect.2022.0367](https://doi.org/10.6002/ect.2022.0367).
185. Hirai T, Ino K, Ikejiri M, Tawara I, Iwamoto T. Dual inhibition of CYP3A4 by voriconazole and clarithromycin influences tacrolimus pharmacokinetics: case series study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. Noviembre de 2022;47(6):889-93. doi: [10.1007/s13318-022-00790-9](https://doi.org/10.1007/s13318-022-00790-9).
186. Moes DJAR, Guchelaar HJ, de Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today*. Octubre de 2015;20(10):1243-9. doi: [10.1016/j.drudis.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.05.006).
187. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(2):83-95. doi: [10.2165/00003088-200443020-00002](https://doi.org/10.2165/00003088-200443020-00002).
188. Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C, et al. Sirolimus and mTOR inhibitors: a review of side effects and specific management in solid organ transplantation. *Drug Saf*. Julio de 2019;42(7):813-25. doi: [10.1007/s40264-019-00810-9](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00810-9).
189. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D, et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. Septiembre de 2014;14(9):2106-19. doi: [10.1111/ajt.12795](https://doi.org/10.1111/ajt.12795).

190. Zhang J, Sun Z, Zhu Z, Yang J, Kang J, Feng G, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and development of limited sampling strategy in early kidney transplant recipients. *Front Pharmacol.* 13 de agosto de 2018;9:908. doi: [10.3389/fphar.2018.00908](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00908).
191. Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Ther.* Julio-agosto de 2007;20(4):229-38. doi: [10.1111/j.1529-8019.2007.00136.x](https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2007.00136.x).
192. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 1 de mayo de 2023 [citado 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542190>
193. Jiménez-Coll V, El Kaaoui El Band J, Llorente S, González-López R, Fernández-González M, Martínez-Banaclocha H, et al. All that glitters in cfDNA analysis Is not gold or its utility is completely established due to graft damage: a critical review in the field of transplantation. *Diagnostics (Basel).* 6 de junio de 2023;13(12):1982. doi: [10.3390/diagnostics13121982](https://doi.org/10.3390/diagnostics13121982).
194. Jiménez-Coll V, Llorente S, Boix F, Alfaro R, Galián JA, Martínez-Banaclocha H, et al. Monitoring of serological, cellular and genomic biomarkers in transplantation, computational prediction models and role of cell-free DNA in transplant outcome. *Int J Mol Sci.* 15 de febrero de 2023;24(4): 3908. doi: [10.3390/ijms24043908](https://doi.org/10.3390/ijms24043908).
195. Jensen D, Kierulf-Lassen C, Kristensen MLV, Nørregaard R, Weyer K, Nielsen R, et al. Megalin dependent urinary cystatin C excretion in ischemic kidney injury in rats. *PLoS One.* 2 de junio de 2017;12(6):e0178796. doi: [10.1371/journal.pone.0178796](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178796).
196. Szirmay B, Kustán P, Horváth-Szalai Z, Ludány A, Lakatos Á, Mühl D, et al. Novel automated immune turbidimetric assay for routine urinary cystatin-C determinations. *Bioanalysis.* 1 de marzo de 2018;10(6):377-84. doi: [10.4155/bio-2017-0228](https://doi.org/10.4155/bio-2017-0228).
197. Castello LM, Raineri D, Salmi L, Clemente N, Vaschetto R, Quaglia M, et al. Osteopontin at the crossroads of inflammation and tumor progression. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4049098. doi: [10.1155/2017/4049098](https://doi.org/10.1155/2017/4049098).
198. Higashi A, Dohi Y, Uraoka N, Sentani K, Uga S, Kinoshita H, et al. The potential role of inflammation associated with interaction between osteopontin and CD44 in a case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by breast cancer. *Intern Med.* 2015;54(22):2877-80. doi: [10.2169/internalmedicine.54.4749](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4749).
199. Wang J, Tang Q, Qiu Y, Xu M, Rong R, Zhu T. Osteopontin level correlates with acute cellular renal allograft rejection. *J Surg Res.* 1 de junio de 2013;182(1):161-5. doi: [10.1016/j.jss.2012.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.08.006).
200. Musiał K, Augustynowicz M, Miśkiewicz-Migoń I, Kałwak K, Ussowicz M, Zwolińska D. Clusterin as a new marker of kidney injury in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – A pilot study. *J Clin Med.* 11 de agosto de 2020;9(8):2599. doi: [10.3390/jcm9082599](https://doi.org/10.3390/jcm9082599).
201. Pianta TJ, Peake PW, Pickering JW, Kelleher M, Buckley NA, Endre ZH. Clusterin in kidney transplantation: novel biomarkers versus serum creatinine for early prediction of delayed graft function. *Transplantation.* Enero de 2015;99(1):171-9. doi: [10.1097/TP.000000000000256](https://doi.org/10.1097/TP.000000000000256).
202. Zhou W, Guan Q, Kwan CCH, Chen H, Gleave ME, Ngan CYC, et al. Loss of clusterin expression worsens renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* Marzo de 2010;298(3):F568-578. doi: [10.1152/ajprenal.00399.2009](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00399.2009).
203. Crichton ES, Zeng S, La Muraglia GM, Badell IR. CXCL13 is an indicator of germinal center activity and alloantibody formation following transplantation. *Transplant Direct.* 5 de diciembre de 2021;7(12):e785. doi: [10.1097/TXD.0000000000001247](https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001247).

204. Boix F, Bolarín JM, Mrowiec A, Eguía J, González-Martínez G, de la Peña J, et al. CD28 biomarker quantification and expression level profiles in CD4+ T-lymphocytes in solid organ transplantation. *Transpl Immunol.* Junio de 2017;42:9-17. doi: [10.1016/j.trim.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.trim.2017.04.001).
205. Heyne N, Kemmer S, Schneider C, Nadalin S, Königsrainer A, Häring HU. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin accurately detects acute allograft rejection among other causes of acute kidney injury in renal allograft recipients. *Transplantation.* 27 de junio de 2012;93(12):1252-7. doi: [10.1097/TP.0b013e31824fd892](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31824fd892).
206. Alfaro R, Jaouad EKEB, Llorente S, Jiménez-Coll V, Martínez-Banaclocha H, Galián JA, et al. Personalized medicine for kidney transplantation: association of graft survival and acute transplant rejection with genetic variation in B cell activating factor system signaling. *OMICS.* Noviembre de 2021;25(11):725-37. doi: [10.1089/omi.2021.0099](https://doi.org/10.1089/omi.2021.0099).
207. Jackson JA, Kim EJ, Begley B, Cheeseman J, Harden T, Perez SD, et al. Urinary chemokines CXCL9 and CXCL10 are noninvasive markers of renal allograft rejection and BK viral infection. *Am J Transplant.* Octubre de 2011;11(10):2228-34. doi: [10.1111/j.1600-6143.2011.03680.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03680.x).
208. Lazzeri E, Rotondi M, Mazzinghi B, Lasagni L, Buonamano A, Rosati A, et al. High CXCL10 expression in rejected kidneys and predictive role of pretransplant serum CXCL10 for acute rejection and chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 15 de mayo de 2005;79(9):1215-20. doi: [10.1097/01.tp.0000160759.85080.2e](https://doi.org/10.1097/01.tp.0000160759.85080.2e).
209. Weseslindter L, Hedman L, Wang Y, Strassl R, Helanterä I, Aberle SW, et al. Longitudinal assessment of the CXCL10 blood and urine concentration in kidney transplant recipients with BK polyomavirus replication – A retrospective study. *Transpl Int.* Mayo de 2020;33(5):555-66. doi: [10.1111/tri.13584](https://doi.org/10.1111/tri.13584).
210. Boix-Giner F, Millán O, San Segundo D, Muñoz-Cacho P, Mancebo E, Llorente S, et al. High frequency of central memory regulatory T cells allows detection of liver recipients at risk of early acute rejection within the first month after transplantation. *Int Immunol.* Febrero de 2016;28(2):55-64. doi: [10.1093/intimm/dxv048](https://doi.org/10.1093/intimm/dxv048).
211. San Segundo D, Millán O, Muñoz-Cacho P, Boix F, Paz-Artal E, Talayero P, et al. High proportion of pretransplantation activated regulatory T cells (CD4+CD25highCD62L+CD45RO+) predicts acute rejection in kidney transplantation: results of a multicenter study. *Transplantation.* 15 de diciembre de 2014;98(11):1213-8. doi: [10.1097/TP.000000000000202](https://doi.org/10.1097/TP.000000000000202).
212. Alfaro R, Legaz I, González-Martínez G, Jiménez-Coll V, Martínez-Banaclocha H, Galián JA, et al. Monitoring of B cell in kidney transplantation: development of a novel clusters analysis and role of transitional B cells in transplant outcome. *Diagnostics (Basel).* 1 de abril de 2021;11(4):641. doi: [10.3390/diagnostics11040641](https://doi.org/10.3390/diagnostics11040641).
213. Boix F, Trujillo C, Muro M. Cell-mediated immunity (CMI) as the instrument to assess the response against the allograft: present and future. *Curr Protein Pept Sci.* 2018;19(11):1092-106. doi: [10.2174/1389203719666180730164542](https://doi.org/10.2174/1389203719666180730164542).
214. Boix F, Legaz I, Minhas A, Alfaro R, Jiménez-Coll V, Mrowiec A, et al. Identification of peripheral CD154+ T cells and HLA-DRB1 as biomarkers of acute cellular rejection in adult liver transplant recipients. *Clin Exp Immunol.* Febrero de 2021;203(2):315-28. doi: [10.1111/cei.13533](https://doi.org/10.1111/cei.13533).
215. He J, Tsai LM, Leong YA, Hu X, Ma CS, Chevalier N, et al. Circulating precursor CCR7loPD-1hi CXCR5+ CD4+ T cells indicate Tfh cell activity and promote antibody responses upon antigen reexposure. *Immunity.* 17 de octubre de 2013;39(4):770-81. doi: [10.1016/j.immuni.2013.09.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.09.007).

216. Leibler C, Matignon M, Pilon C, Montespan F, Bigot J, Lang P, et al. Kidney transplant recipients treated with belatacept exhibit increased naïve and transitional B cells. *Am J Transplant*. Mayo de 2014;14(5):1173-82. doi: [10.1111/ajt.12721](https://doi.org/10.1111/ajt.12721).
217. Halloran PF, Reeve J, Akalin E, Aubert O, Bohmig GA, Brennan D, et al. Real time central assessment of kidney transplant indication biopsies by microarrays: the INTERCOMEX study. *Am J Transplant*. Noviembre de 2017;17(11):2851-62. doi: [10.1111/ajt.14329](https://doi.org/10.1111/ajt.14329).
218. Loupy A, Duong Van Huyen JP, Hidalgo L, Reeve J, Racapé M, Aubert O, et al. Gene expression profiling for the identification and classification of antibody-mediated heart rejection. *Circulation*. 7 de marzo de 2017;135(10):917-35. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022907](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022907).
219. Warmuzińska N, Łuczykowski K, Bojko B. A review of current and emerging trends in donor graft-quality assessment techniques. *J Clin Med*. 18 de enero de 2022;11(3):487. doi: [10.3390/jcm11030487](https://doi.org/10.3390/jcm11030487).
220. Ben-Dov IZ, Muthukumar T, Morozov P, Mueller FB, Tuschl T, Suthanthiran M. MicroRNA sequence profiles of human kidney allografts with or without tubulointerstitial fibrosis. *Transplantation*. 15 de diciembre de 2012;94(11):1086-94. doi: [10.1097/TP.0b013e3182751efd](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182751efd).
221. Anglicheau D, Sharma VK, Ding R, Hummel A, Snopkowski C, Dadhania D, et al. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 31 de marzo de 2009;106(13):5330-5. doi: [10.1073/pnas.0813121106](https://doi.org/10.1073/pnas.0813121106).
222. Cristoferi I, Giacom TA, Boer K, van Baardwijk M, Neri F, Campisi M, et al. The applications of DNA methylation as a biomarker in kidney transplantation: a systematic review. *ClinEpigenetics*. 7 de febrero de 2022;14(1):20. doi: [10.1186/s13148-022-01241-7](https://doi.org/10.1186/s13148-022-01241-7).
223. Pattar S, Aleinati M, Iqbal F, Madhu A, Blais S, Wang X, et al. Identification of cell-free DNA methylation patterns unique to the human left ventricle as a potential indicator of acute cellular rejection. *Clin Transplant*. Junio de 2021;35(6):e14295. doi: [10.1111/ctr.14295](https://doi.org/10.1111/ctr.14295).
224. Mandel P, Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguine chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil*. Febrero de 1948;142(3-4):241-3.
225. Ulrich BC, Paweletz CP. Cell-free DNA in oncology: gearing up for clinic. *Ann Lab Med*. Enero de 2018;38(1):1-8. doi: [10.3343/alm.2018.38.1.1](https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.1.1).
226. Jeon YJ, Zhou Y, Li Y, Guo Q, Chen J, Quan S, et al. The feasibility study of non-invasive fetal trisomy 18 and 21 detection with semiconductor sequencing platform. *PLoS One*. 20 de octubre de 2014;9(10):e110240. doi: [10.1371/journal.pone.0110240](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110240).
227. Lo YM, Tein MS, Pang CC, Yeung CK, Tong KL, Hjelm NM. Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver-transplant recipients. *Lancet*. 2 de mayo de 1998;351(9112):1329-30. doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)79055-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)79055-3).
228. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P, et al. Cell-free DNA and active rejection in kidney allografts. *J Am Soc Nephrol*. Julio de 2017;28(7):2221-32. doi: [10.1681/ASN.2016091034](https://doi.org/10.1681/ASN.2016091034).
229. Szilágyi M, Pös O, Márton É, Buglyó G, Soltész B, Keserű J, et al. Circulating cell-free nucleic acids: main characteristics and clinical application. *Int J Mol Sci*. 17 de septiembre de 2020;21(18):6827. doi: [10.3390/ijms21186827](https://doi.org/10.3390/ijms21186827).
230. Borah S, Mishra R, Dey S, Suchanti S, Bhowmick NA, Giri B, et al. Prognostic value of circulating mitochondrial DNA in prostate cancer and underlying mechanism. *Mitochondrion*. Julio de 2023;71:40-9. doi: [10.1016/j.mito.2023.05.005](https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.05.005). Fe de erratas en: *Mitochondrion*. Julio de 2023;71:63. doi: [10.1016/j.mito.2023.05.006](https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.05.006).

231. Trumpff C, Michelson J, Lagranha CJ, Taleon V, Karan KR, Sturm G, et al. Stress and circulating cell-free mitochondrial DNA: a systematic review of human studies, physiological considerations, and technical recommendations. *Mitochondrion*. Julio de 2021;59:225-45. doi: [10.1016/j.mito.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.04.002).
232. Zhang K, Fu R, Liu R, Su Z. Circulating cell-free DNA-based multi-cancer early detection. *Trends Cancer*. Febrero de 2024;10(2):161-74. doi: [10.1016/j.trecan.2023.08.010](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.08.010).
233. Medina JE, Dracopoli NC, Bach PB, Lau A, Scharpf RB, Meijer GA, et al. Cell-free DNA approaches for cancer early detection and interception. *J Immunother Cancer*. Septiembre de 2023;11(9):e006013. doi: [10.1136/jitc-2022-006013](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006013).
234. Jamshidi A, Liu MC, Klein EA, Venn O, Hubbell E, Beausang JF, et al. Evaluation of cell-free DNA approaches for multi-cancer early detection. *Cancer Cell*. 12 de diciembre de 2022;40(12):1537-1549.e12. doi: [10.1016/j.ccell.2022.10.022](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.10.022).
235. Goldwasser T, Klugman S. Cell-free DNA for the detection of fetal aneuploidy. *Fertil Steril*. Febrero de 2018;109(2):195-200. doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.12.019](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.019).
236. Chiu RWK, Lo YMD. Cell-free fetal DNA coming in all sizes and shapes. *Prenat Diagn*. Septiembre de 2021;41(10):1193-201. doi: [10.1002/pd.5952](https://doi.org/10.1002/pd.5952).
237. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 18 de enero de 2016;6(1):e010002. doi: [10.1136/bmjopen-2015-010002](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010002).
238. Cowan AD, Rasmussen M, Jain M, Tribe RM. Predicting preterm birth using cell-free ribonucleic acid. *Clin Perinatol*. Junio de 2024;51(2):379-89. doi: [10.1016/j.clp.2024.02.008](https://doi.org/10.1016/j.clp.2024.02.008).
239. Sharon E, Shi H, Kharbanda S, Koh W, Martin LR, Khush KK, et al. Quantification of transplant-derived circulating cell-free DNA in absence of a donor genotype. *PLoS Comput Biol*. 3 de agosto de 2017;13(8):e1005629. doi: [10.1371/journal.pcbi.1005629](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005629).
240. Pettersson L, Westerling S, Talla V, Sendel A, Wennberg L, Olsson R, et al. Development and performance of a next generation sequencing (NGS) assay for monitoring of dd-cfDNA post solid organ transplantation. *Clin Chim Acta*. 1 de enero de 2024;552:117647. doi: [10.1016/j.cca.2023.117647](https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117647).
241. Bromberg JS, Brennan DC, Poggio E, Bunnapradist S, Langone A, Sood P, et al. Biological variation of donor-derived cell-free DNA in renal transplant recipients: clinical implications. *J Appl Lab Med*. 1 de noviembre de 2017;2(3):309-21. doi: [10.1373/jalm.2016.022731](https://doi.org/10.1373/jalm.2016.022731).
242. Kueht ML, Dongur LP, Cusick M, Stevenson HL, Mujtaba M. The current state of donor-derived cell-free DNA use in allograft monitoring in kidney transplantation. *J Pers Med*. 12 de octubre de 2022;12(10):1700. doi: [10.3390/jpm12101700](https://doi.org/10.3390/jpm12101700).
243. Wolf-Doty TK, Mannon RB, Poggio ED, Hinojosa RJ, Hiller D, Bromberg JS, et al. Dynamic response of donor-derived cell-free DNA following treatment of acute rejection in kidney allografts. *Kidney360*. 3 de febrero de 2021;2(4):729-36. doi: [10.34067/KID.0000042021](https://doi.org/10.34067/KID.0000042021).
244. Goussous N, Xie W, Dawany N, Scalea JR, Bartosic A, Haririan A, et al. Donor-derived cell-free DNA in infections in kidney transplant recipients: case series. *Transplant Direct*. Julio de 2020;6(7):e568. doi: [10.1097/TXD.0000000000001019](https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001019).
245. Oellerich M, Budde K, Osmanodja B, Bornemann-Kolatzki K, Beck J, Schütz E, et al. Donor-derived cell-free DNA for personalized immunosuppression in renal transplantation. *Ther Drug Monit*. Febrero de 2023;45(1):20-5. doi: [10.1097/FTD.0000000000001023](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001023).

246. Avramidou E, Vasileiadou S, Antoniadis N, Katsanos G, Kofinas A, Karakasi KE, et al. Liver transplantation and dd-cfDNA: a small solution for a big problem. *Livers*. 20 de febrero de 2023;3(1):76-81. doi: [10.3390/livers3010007](https://doi.org/10.3390/livers3010007).
247. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ*. 17 de septiembre de 2019;l4923. doi: [10.1136/bmj.l4923](https://doi.org/10.1136/bmj.l4923). Fe de erratas en: *BMJ*. 29 de julio de 2024;386:q1690. doi: [10.1136/bmj.q1690](https://doi.org/10.1136/bmj.q1690).
248. Duquesnoy RJ. HLA epitope based matching for transplantation. *Transpl Immunol*. Junio de 2014;31(1):1-6. doi: [10.1016/j.trim.2014.04.004](https://doi.org/10.1016/j.trim.2014.04.004).
249. Lemieux W, Fleischer D, Yang AY, Niemann M, Oualkacha K, Klement W, et al. Dissecting the impact of molecular T-cell HLA mismatches in kidney transplant failure: a retrospective cohort study. *Front Immunol*. 24 de noviembre de 2022;13:1067075. doi: [10.3389/fimmu.2022.1067075](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1067075).
250. Teng L, Shen L, Zhao W, Wang C, Feng S, Wang Y, et al. SLAMF8 participates in acute renal transplant rejection via TLR4 pathway on pro-inflammatory macrophages. *Front Immunol*. 1 de abril de 2022;13:846695. doi: [10.3389/fimmu.2022.846695](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.846695).
251. Alfaro González R. Biomarcadores celulares, moleculares y genéticos de linfocitos B para el rechazo y tolerancia del aloinjerto renal [tesis doctoral en Internet]. [Murcia]: Universidad de Murcia; 2021 [citado 16 de septiembre de 2024]. 249 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/105822>
252. Avramidou E, Vasileiadou S, Tsoulfas G. Dd-cfDNA in liver transplantation: the future of non-invasive liver graft evaluation. En: Tsoulfas G, editor. *Liver transplantation – Challenges and opportunities* [Internet]. Londres: IntechOpen; 9 de abril 2024 [citado 16 de septiembre de 2024]. 16 p. doi: [10.5772/intechopen.1004821](https://doi.org/10.5772/intechopen.1004821)
253. Levine DJ, Furuya Y, Gray J, Aryal S, Ensor C, Dilling DF, et al. Temporal analysis of dd-cfDNA trajectory within the first year following lung transplantation, a registry analysis. *J Heart Lung Transplant*. Abril de 2024;43(4S):S470-1. doi: [10.1016/j.healun.2024.02.625](https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.02.625).
254. Borkowski P, Singh N, Borkowska N. Advancements in heart transplantation: donor-derived cell-free DNA as next-generation biomarker. *Cureus*. 11 de febrero de 2024;16(2):e54018. doi: [10.7759/cureus.54018](https://doi.org/10.7759/cureus.54018).
255. Gupta G, Athreya A, Kataria A. Biomarkers in kidney transplantation: a rapidly evolving landscape. *Transplantation*. [Preprint] 18 de julio de 2024. doi: [10.1097/TP.0000000000005122](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000005122).
256. Salvadori M, Rosati A, Rosso G. Evolving biomarkers in kidney transplantation. *Transplantation*. Septiembre de 2024;5(3):116-28. doi: [10.3390/transplantation5030012](https://doi.org/10.3390/transplantation5030012).
257. Wang C, Feng G, Zhao J, Xu Y, Li Y, Wang L, et al. Screening of novel biomarkers for acute kidney transplant rejection using DIA-MS based proteomics. *Proteomics Clin Appl*. Mayo de 2024;18(3):e2300047. doi: [10.1002/prca.202300047](https://doi.org/10.1002/prca.202300047).
258. Boix Giner, FJ. Estudio para la validación de los biomarcadores de elección que reflejen la respuesta individual de los pacientes trasplantados de órganos sólidos al tratamiento inmunosupresor [tesis doctoral en Internet]. [Murcia]: Universidad de Murcia; 2017 [citado 16 de septiembre de 2024]. 431 p. Disponible en <http://hdl.handle.net/10201/53754>

259. Nourie N, Ghaleb R, Lefaucheur C, Louis K. Toward precision medicine: exploring the landscape of biomarkers in acute kidney injury. *Biomolecules*. 8 de enero de 2024;14(1):82. doi: [10.3390/biom14010082](https://doi.org/10.3390/biom14010082).
260. Rossiter A, La A, Koyner JL, Forni LG. New biomarkers in acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. Enero de 2024;61(1):23-44. doi: [10.1080/10408363.2023.2242481](https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2242481).
261. Strauß C, Booke H, Forni L, Zarbock A. Biomarkers of acute kidney injury: from discovery to the future of clinical practice. *J Clin Anesth*. Agosto de 2024;95:111458. doi: [10.1016/j.jclinane.2024.111458](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111458).
262. Çerçi Alkaç B, Soyöz M, Pehlivan M, Kılıçaslan Ayna T, Tatar E, Tanrisev M, et al. Evaluation of PD-1 and TIM-3 expression levels of CD8+ T cells in renal transplant patients. *Med J SDU*. 2024;31(2):151-157. doi: [10.17343/sdutfd.1391007](https://doi.org/10.17343/sdutfd.1391007).
263. Mooslechner AA, Schuller M, Pfeifer V, Klötzer KA, Prietl B, Kirsch AH, et al. Pre-transplant frequencies of FoxP3+CD25+ in CD3+CD8+ T cells as potential predictors for CMV in CMV-Intermediate risk kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 29 de mayo de 2024;37:12963. doi: [10.3389/ti.2024.12963](https://doi.org/10.3389/ti.2024.12963).
264. Aghbash PS, Rasizadeh R, Arefi V, Nahand JS, Baghi HB. Immune-checkpoint expression in antigen-presenting cells (APCs) of cytomegalovirus infection after transplantation: as a diagnostic biomarker. *Arch Microbiol*. 10 de julio de 2023;205(8):280. doi: [10.1007/s00203-023-03623-8](https://doi.org/10.1007/s00203-023-03623-8).

9. TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES: *ABSTRACTS* Y RESÚMENES

El vigente reglamento por el que se regulan las enseñanzas oficiales de Doctorado de la Universidad de Murcia, en su artículo 29, fija las condiciones bajo las que ha de presentarse una tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones, como es el caso de la presente. En particular, establece que la tesis ha de incluir, necesariamente, los siguientes apartados (se cita literalmente):

- a) Una introducción general, en la que se presenten los trabajos y se justifique la unidad científica de la tesis.
- b) Un resumen global de los objetivos de la investigación y de las conclusiones finales en el que se unifiquen los resultados parciales presentados en cada uno de los trabajos.
- c) Una copia completa de los trabajos (artículos, capítulos de libros o libros, etcétera). Debe figurar la referencia completa de los trabajos, de los datos personales de todos los autores y de la revista en que se han publicado. El doctorando debe especificar cuál ha sido su aportación en los trabajos incluidos.
- d) Copias de las cartas de aceptación de las publicaciones de que consta la tesis, en el caso de trabajos pendientes de publicación.

Aunque se ha preferido organizar el material de la tesis de un modo algo distinto al así especificado, en aras de la consistencia y claridad de la exposición, el requisito a) se ha atendido en las secciones **1, 2 y 5**, el b) en las secciones **2, 4 y 5** y el c) en la sección **6**, a falta de los propios trabajos. (El apartado d) no es de aplicación porque los tres artículos del compendio han sido ya publicados).

Con respecto a los trabajos, la normativa precisa que, además de entregarse un ejemplar de la tesis doctoral en PDF que incluya copias completas de todos los artículos autorizados por la Comisión General de Doctorado, en los formatos originales en que fueron publicados, habrá de entregarse este otro, con las siguientes particularidades:

- El contenido de los artículos se reemplaza por la siguiente información: título, autores (nombres y filiación), revista, resumen o *abstract* y dirección *url* donde están publicados.
- Ha de añadirse un resumen que incluya los objetivos de la tesis, la metodología y los resultados o conclusiones. Estará redactado en español y en inglés, con una extensión máxima por resumen de dos folios o 600 palabras.

9.1 *Abstracts* de los artículos

Casi toda esta información que se solicita sobre los trabajos ya aparece en la sección **6**, por lo que nos limitamos a transcribir los *abstracts* tal y como aparecen literalmente en los artículos y en el inglés original.

9.1.1 *Abstract* del artículo A1

The process and evolution of an organ transplant procedure has evolved in terms of the prevention of immunological rejection with the improvement in the determination of immune response genes. These techniques include considering more important genes, more polymorphism detection, more refinement of the response motifs, as well as the analysis of

epitopes and eplets, its capacity to fix complement, the PIRCHE algorithm and post-transplant monitoring with promising new biomarkers that surpass the classic serum markers such as creatine and other similar parameters of renal function. Among these new biomarkers, we analyze new serological, urine, cellular, genomic and transcriptomic biomarkers and computational prediction, with particular attention to the analysis of donor free circulating DNA as an optimal marker of kidney damage.

9.1.2 **Abstract del artículo A2**

Background: Acute kidney injury (AKI) is a leading cause of early post-transplant kidney damage. Furthermore, acute tubular necrosis (ATN) is appointed as the most prevalent form of AKI, a frequent multifactorial process associated with high morbidity and mortality, yet giving rise to delayed graft function (DGF) and, ultimately, allograft dysfunction. Common factors such as prolonged cold ischemia time, advanced donor age, cadaveric versus living donor, donor history of hypertension, as well as donation after cardiac death have all been deemed risk factors for ATN. With the increasing number of older cadaveric and cardiac donors in the donation process, ATN could have a detrimental impact on patient welfare. Therefore understanding the underlying process would benefit the transplant outcome. We aimed to prospectively monitor several T cell subsets in a cohort of kidney transplant recipients (KTRs) to investigate whether there is an adaptive immune-mediated involvement in the ATN process. **Methods:** Peripheral blood was collected from 31 KTRs at different time points within the first-year post-transplantation for in vitro stimulation with Concanavalin-A (Con-A) in a humidified 5% CO₂ incubator at 37 °C for 72 hours. Upon cell stimulation, flow cytometry was applied to quantify the surface expression through the median fluorescence intensity (MFI) of CD4+CD25+, CD8+CD25+, CD4+CD38+, CD8+CD38+, CD4+CD154+, CD8+CD154+, CD4+CD69+, CD8+CD69+, CD4+CD95+, and CD8+CD95+ T cells. Statistical analysis was carried out with SPSS Statistics IBM v.25 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). MFIs values were compared using a univariate analysis by a nonparametric U-Mann Whitney test. ROC analysis was applied to define cut-off values most capable of stratifying patients at high risk of ATN. Spearman's rank-order coefficient test was applied to correlate biomarkers with allograft function. Multivariate regression independently validated CD8+ T lymphocytes as surrogate biomarkers of ATN. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** KTRs who developed ATN upon transplantation had significantly higher expression of CD25, CD69, and CD95 on CD8+ and lower expression of CD95 on CD4+ T lymphocytes than patients with stable graft function. ROC curve analysis showed that MFIs ≥ 1015.20 for CD8+CD25+, ≥ 2489.05 for CD8+CD69+, ≥ 4257.28 for CD8+CD95+, and ≤ 1581.98 for CD4+CD95+ were capable of stratifying KTRs at high risk of ATN. Furthermore, patients with an MFI below any cut-off were significantly less likely to develop ATN than those with other values. The allograft function was correlated with the CD4+CD95+/CD8+CD95+ ratio in KTRs who developed ATN. The multivariate analysis confirmed that, within the first-month post-transplant, MFI values of CD8+CD25+, CD4+CD95+, and CD8+CD95+ T lymphocytes, along with donor age, serum creatinine, and GFR were independent risk factors to ATN. Moreover, we were also able to corroborate previous immune factors of importance in immune-mediated response to the allograft, such as the patient's maximum panel reactive antibody (PRA) or the maintenance immunosuppression therapy. **Conclusions:** Our results demonstrate evidence for the implication of CD8+ T lymphocytes in the development of ATN early in the post-transplant phase. Post-transplant monitoring of activated CD8+ T lymphocytes may help identify which patients require further clinical intervention to prevent graft damage.

9.1.3 **Abstract del artículo A3**

Cytomegalovirus (CMV) infection is the most frequent infection episode in kidney transplant (KT) recipients. Reactivation usually occurs in the first three months after transplantation and is associated with higher cellular and/or antibody-mediated rejection rates and poorer graft performance. CMV induces the expression of BAFF (B-cell-activating factor, a cytokine involved in the homeostasis of B cells), which communicates signals for survival and growth to B cells and virus-specific plasma cells via the R-BAFF (BAFF receptor), TACI (the calcium modulator, the cyclophilin ligand interactor), and BCMA (B cell maturation antigen) receptors. These molecules of the BAFF system have also been suggested as biomarkers for the development of alloantibodies and graft dysfunction. This prospective study included 30 CMV-IgG seropositive KT recipients. The expression levels of the genes BAFF-R, transmembrane activator and CAML interactor (TACI), and B cell maturation antigen (BCMA) in peripheral blood leukocytes (PBL) pre-KT were determined using qPCR. qPCR was also used to monitor CMV reactivation in the first three months following KT. The remainder of the KT recipients were classified as CMV-reactivation, and those with more than 500 copies/mL in at least one sample were classified as CMV+ reactivation. There were no discernible variations in the BAFF-R and TACI transcript expression levels. In the CMV+ group, we examined the relationship between the transcript levels and peak viremia. Peak viremia levels and BCMA transcript levels showed a strong correlation. BAFF-R and TACI expressions showed no measurable differences. In patients with early CMV reactivation, high BCMA receptor expression was associated with increased plasmablast, lymphocyte B cell class-switched levels (LBCS), and viral load. Our findings demonstrate that pre-KT BCMA transcript levels increased in KT recipients with early CMV reactivation. These transcript levels positively correlate with peak viremia and weakly with plasmablast and LBCS levels in PBLs.

9.2 **Resumen de la tesis**

9.2.1 **Resumen en español**

Objetivos:

El objetivo principal de esta tesis es identificar y analizar nuevos biomarcadores que mejoren la detección precoz del rechazo y optimicen la terapia inmunosupresora en el contexto del trasplante renal. Para alcanzar este objetivo global, se plantean tres objetivos específicos:

- 1) Destacar, de entre los biomarcadores serológicos, celulares y genómicos emergentes, aquellos con mayor potencial para la detección temprana y precisa del rechazo en trasplantes renales.
- 2) Analizar la relación entre la activación de subpoblaciones de linfocitos T CD8+ y la necrosis tubular aguda (ATN) en pacientes trasplantados, y determinar si esta activación puede servir como biomarcador predictivo para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar ATN en el primer mes postrasplante.
- 3) Evaluar la relación entre los niveles de antígenos de maduración de células B (BCMA) antes del trasplante y la reactivación temprana del citomegalovirus (CMV) en pacientes trasplantados, y analizar si los niveles elevados de BCMA pueden predecir una mayor carga viral de CMV tras el trasplante.

Metodología:

Este trabajo incluyó una revisión bibliográfica y dos estudios observacionales prospectivos en pacientes que recibieron trasplante renal. La revisión bibliográfica se basó en estudios publicados en los últimos 10 años en revistas revisadas por pares, centrados en biomarcadores serológicos, celulares y genómicos con aplicaciones clínicas en el trasplante renal. Para la búsqueda se utilizaron bases de datos científicas reconocidas como PubMed, Scopus y Web of Science. El primer estudio experimental incluyó a 31 pacientes trasplantados renales y 17 controles sanos. Se recolectaron muestras de sangre periférica durante el primer año postrasplante en diversos momentos: semanas 1 y 2, y meses 1, 2, 3, 6 y 12. Las células mononucleares fueron aisladas mediante gradiente de densidad y analizadas por citometría de flujo para cuantificar subpoblaciones de linfocitos T CD8+, midiendo los marcadores de activación CD25, CD69 y CD95. El segundo estudio incluyó a 30 pacientes seropositivos para CMV-IgG, todos ellos con injertos funcionantes al menos un mes después del trasplante. Los pacientes fueron seguidos durante los tres primeros meses postrasplante para monitorizar la reactivación del CMV mediante qPCR. Se recolectaron muestras de sangre periférica con EDTA antes del trasplante y a los 3 y 6 meses postrasplante. Las células leucocitarias se aislaron y se evaluaron los niveles de transcripción de BCMA, BAFF-R, TACI y otros marcadores mediante qPCR. Además, se analizaron las subpoblaciones de linfocitos B mediante citometría de flujo.

Conclusiones:

Los biomarcadores serológicos, celulares y genómicos emergentes han demostrado un gran potencial para mejorar la detección temprana y precisa del rechazo en trasplantes renales, superando las limitaciones de los métodos tradicionales. En particular, la activación de los linfocitos T CD8+, evaluada a través de los marcadores CD25, CD69 y CD95, se asocia directamente con la aparición de ATN en receptores de trasplante renal, lo que sugiere que estas células desempeñan un papel crucial en la lesión inmunomediada del injerto durante las primeras etapas postrasplante. Los niveles elevados de estos marcadores demostraron ser altamente predictivos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar ATN. Además, los niveles elevados de transcripción de BCMA antes del trasplante en pacientes receptores de injertos renales están asociados con la reactivación temprana del CMV postrasplante. La medición de estos niveles podría ser utilizada como un biomarcador clínico para predecir el riesgo de reactivación viral, facilitando una mejor gestión de las complicaciones asociadas al CMV tras el trasplante renal.

9.2.2 Resumen en inglés

Objectives:

The main objective of this thesis is to identify and analyze new biomarkers that can improve the early detection of rejection and optimize immunosuppressive therapy in the context of kidney transplantation. To achieve this overarching goal, three specific objectives are outlined:

- 1) To highlight, among emerging serological, cellular, and genomic biomarkers, those with the greatest potential for early and precise detection of rejection in kidney transplants.
- 2) To analyze the relationship between the activation of CD8+ T cell subpopulations and acute tubular necrosis (ATN) in transplanted patients, and to determine if this activation can serve as a predictive biomarker to identify patients at higher risk of developing ATN during the first month after transplantation.
- 3) To evaluate the relationship between pre-transplant B cell maturation antigen (BCMA) levels and early cytomegalovirus (CMV) reactivation in transplanted patients, and to

assess whether elevated BCMA levels can predict a higher viral load of CMV after transplantation.

Methodology:

This work included a literature review and two prospective observational studies in patients who received kidney transplants. The literature review was based on studies published in the last 10 years in peer-reviewed journals, focusing on serological, cellular, and genomic biomarkers with clinical applications in kidney transplantation. The literature search used recognized scientific databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. The first experimental study included 31 kidney transplant patients and 17 healthy controls. Peripheral blood samples were collected during the first-year post-transplant at various time points: weeks 1 and 2, and months 1, 2, 3, 6, and 12. Mononuclear cells were isolated using a density gradient and analyzed by flow cytometry to quantify CD8+ T cell subpopulations, measuring the activation markers CD25, CD69, and CD95. The second study included 30 CMV-IgG seropositive patients, all with functioning grafts at least one month after transplantation. Patients were followed for the first three months post-transplant to monitor CMV reactivation using qPCR. Peripheral blood samples with EDTA were collected before transplantation and at 3- and 6-months post-transplant. Leukocytes were isolated, and BCMA, BAFF-R, TACI, and other markers were evaluated by qPCR. Additionally, B cell subpopulations were analyzed by flow cytometry.

Conclusions:

Emerging serological, cellular, and genomic biomarkers have shown great potential to improve the early and precise detection of rejection in kidney transplants, surpassing the limitations of traditional methods. In particular, the activation of CD8+ T cells, evaluated through the markers CD25, CD69, and CD95, is directly associated with the occurrence of ATN in kidney transplant recipients, suggesting that these cells play a crucial role in graft injury mediated by the immune system during the early post-transplant stages. Elevated levels of these markers have proven to be highly predictive in identifying patients at greater risk of developing ATN. Additionally, elevated BCMA transcription levels before transplantation in kidney transplant recipients are associated with early post-transplant CMV reactivation. Measuring these levels could be used as a clinical biomarker to predict the risk of viral reactivation, facilitating better management of CMV-related complications after kidney transplantation.