



## Sistema de complemento y rechazo humoral

### Importancia de la detección de C4d en los capilares peritubulares renales

 8 min.



Este artículo nos presenta al C4d, un producto de degradación del factor C4 activado del complemento, como un marcador inmunohistoquímico general que puede detectar alorespuestas mediadas humoralmente en secciones histológicas permitiendo de esta manera, reenfoncar la atención del daño en el injerto producido por los anticuerpos.



Dra. Marisa Citarella  
Especialista de Producto de Bioars



Existe cada vez mayor evidencia sobre el rol patogénico que desempeñan los aloanticuerpos producidos durante el rechazo agudo en el aloinjerto renal, por encontrarse el rechazo humoral agudo asociado a la baja probabilidad de supervivencia del trasplante.

Durante las últimas décadas, gracias a la mejora en la inmunosupresión y al aumento en la tasa de éxito de los tratamientos anti-rechazo, la supervivencia al injerto luego del trasplante mejoró drásticamente. Sin embargo, cabe destacar que aún existe un número considerable de aloinjertos que se pierden debido a los casos de rechazo refractarios tempranos.

En particular, la correcta identificación de los episodios de rechazo humoral

en el período postransplante inmediato es difícil, principalmente por la falta de morfologías típicas y de cambios inmunohistoquímicos que caracterizan diferentes formas de una respuesta humoral. Por lo tanto, episodios de rechazo mediados por anticuerpos frecuentemente permanecen sin diagnosticar ni clasificar y hasta el momento, casi todos los episodios de rechazo agudo fueron clasificados como "mediados por células"; el primer ejemplo de esto lo constituye el rechazo túbulo-intersticial.

Las evidencias indican que, además de la inmunidad celular, los mecanismos inmunes mediados por anticuerpos también pueden ser la causa de rechazo agudo y estar asociados con la pérdida del injerto.

Durante las últimas décadas, se

**DIAGNOS MED S.R.L.** 

Conesa 859  
(1426) Capital Federal  
Tel. 011 4552-2929 (Rot.)  
Fax 011 4551-5296  
info@diagnosmed.com  
www.diagnosmed.com



Línea de  
Productos

www.rsrltd.com

#### Autoinmunidad Adrenal

21-OH RIA kit (50 or 100 tubes)

#### Diabetes . Autoinmunidad

GADAb ELISA Kit (96 wells)  
IA-2Ab ELISA Kit (96 wells)  
2 Screen ICA ELISA Kit (96 wells)  
GADAb RIA Kit (50 or 100 tubes)  
IA-2Ab RIA Kit (50 or 100 tubes)  
IAA RIA Kit (50 or 100 tubes)

#### Autoinmunidad Neuromuscular

AChRab RIA Kit (25, 50 or 100 tubes)  
LEMS RIA Kit (12 or 25 tube kits)

#### Autoinmunidad Tiroidea

TRAb Coated Tube RIA Kit (60 or 100 tubes)  
TRAb RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TRAb ELISA Kit (96 wells)  
TgAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TgAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TgAb ELISA Kit (96 wells)  
TPOAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TPOAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)  
TPOAb ELISA Kit (96 wells)

#### Cancer Tiroideo

Tg IRMA Kit (50 or 100 tubes)  
Tg ELISA Kit (96 wells)

G.E.N.E.S.I.S  
Diagnostics

www.elisa.co.uk

GA  
GENERICASSAYS

www.genericassays.com

BIOSOURCE™  
biosource europe

www.biosource-diagnostics.com

BioVision  
BIOVOLUTION TECHNOLOGIES

www.biovision.com

INSITUS  
INSTRUMENTATION

www.insitus.com

ALPCO  
ALPHA BIOTECHNOLOGICALS

www.alpco.com

SALIMETRIX

www.salimetrics.com

Beckman Coulter  
Diagnostics  
Systems  
Laboratories Inc.

BECKMAN COULTER COMPANY  
www.dslabs.com

QUIDEL  
CORPORATION

www.quidel.com

Linco  
RESEARCH

Linco Research  
www.lincoresearch.com

definieron criterios morfológicos de rechazo agudo y crónico, y se introdujeron esquemas de clasificación de rechazo, como el CCTT y el esquema de Banff. Ellos constituyen el eje para la toma de decisiones clínicas, estudios de resultados y análisis multicéntricos de la eficacia de nuevas drogas inmunosupresivas.

Estimulado por el trabajo pionero de Feucht en Munich\*, el Complemento 4d (C4d) generó los cambios más importantes en el entendimiento de la patología del trasplante renal. Como parte del sistema inmune innato, el complemento es uno de los primeros que responde frente al daño, y puede determinar la dirección y la magnitud de las respuestas subsiguientes. Su activación lleva a una serie de moléculas efectoras biológicamente activas que pueden modular el rechazo del injerto uniéndose directamente a él o modificando la respuesta de macrófagos, células T y B del receptor. Sin embargo, existe un proceso de regulación del complemento, del cual se obtienen productos de clivaje que pueden disminuir así como también aumentar la respuesta inmune.

C4d es el producto de degradación del factor C4 activado del complemento, un componente de la cascada clásica que se inicia por la unión de los anticuerpos a moléculas target específicas. Seguido de la activación y degradación de la molécula del C4, grupos tioésteres son expuestos permitiendo una unión covalente y transitoria del producto de degradación C4d con la superficie celular endotelial y componentes de la matriz extracelular de las membranas basales vasculares cerca de los sitios de activación del C4. La unión covalente hace del C4d una molécula

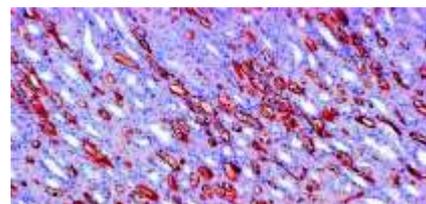
estable que puede ser fácilmente detectada por inmunohistoquímica y ser considerada una señal indirecta, como una "huella" de la respuesta de anticuerpos. El depósito del C4d a lo largo de las paredes de los capilares en los aloinjertos de órganos sólidos lleva al rechazo agudo y es un fenómeno documentado no sólo en el riñón, sino también en corazón, pulmón e hígado.

El significado clínico de los depósitos del C4d en los aloinjertos renales no está del todo claro y poco se sabe sobre la acumulación del C4d en aloinjertos de otros órganos. Datos preliminares sugieren que los aloinjertos de corazón son comparables con los trasplantes de riñón ya que se encontró C4d en posttrasplantes de biopsias endomiocárdicas y se lo asoció con una baja probabilidad de supervivencia del injerto. En trasplantes de disfuncionalidad pulmonar, se detectó C4d en los capilares septales, como así también se lo encontró en aloinjertos de hígado.

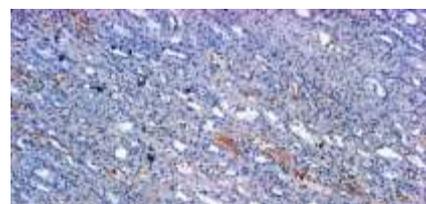
Cabe destacar, que la evaluación histológica de las biopsias de aloinjertos renales es el método "Gold Standard" para el diagnóstico del rechazo y el manejo del paciente. En este contexto, C4d es considerado un marcador inmunohistoquímico general y robusto que puede detectar alorespuestas mediadas humoralmente en secciones histológicas permitiendo de esta manera, reenfoncar la atención del daño en el injerto producido por los anticuerpos.



Microfotografía de Anticuerpo C4d anti-humano - Secciones de tejido embebidas en parafina (1-100 view)



Microfotografía de Anticuerpo C4d anti-humano - Secciones de tejido embebidas en parafina (negativo)



#### Bibliografía

- Seemayer, C. A., Gaspert, A., Nicleleit, V., and Mihatsch, M. J. (2007). *Nephrol Dial Transplant*. 22:568-576.
- Wasowska, BA., Lee, CY, Halushka, MK., Baldwin, WM. (2007). *Cell Immunol*. 248(1):18-30.
- Takahasi, K., and Geiyo, F. (2006). *Nephrol Dial Transplant*. 21:2589-2595.
- Nicleleit, V., and Mihatsch, M. J., (2003). *Nephrol Dial Transplant*. 18:2232-2239.
- Imai, N., Nishi, S., Alchi, B., Ueno, M., Fukase, S., Arakawa, M., Saito, K., Böhmig, G. A., Regele, H., Exner, M., Derhartunian, V., Kletzmayer, J., Saemann, M. D., Hörl, W. H., Druml, W., and Watschinger, B. (2001). *J Am Nephrol*. 12:2482-2489.
- Lederer, SR., Kluth-Pepper, B., Schneeberger, H., et al. (2001). *Kidney Int*. 59:334-341.
- Racusen, LC., Solez, K., Colvin, RB., et al. (1999). *Kidney Int*. 55:713-723.
- Colvin, RB., Cohen, AH., Saiontz, C et al. (1997). *J Am Nephrol*. 8:1930-1941.
- \*Feucht, HE., Schneeberger, H., Hillebrand, G., et al. (1993). *Kidney Int*. 43: 1333.
- Zwirner, J., Felber, E., Herzog, V., et al. (1989). *Kidney Int*. 36:1069-1077.

**Dr. STAMBOULIAN**   
Laboratorio de Análisis Clínicos  
Calidad orientada al resultado.

Bacteriología  
Biología Molecular  
Citometría de flujo

Endocrinología  
Hematología y Hemostasia  
Inmunoserología

Marcadores Tumorales  
Micobacterias  
Micología

Parasitología  
Química Clínica  
Virología

#### Planta de Procesamiento Modelo

Av. Scalabrini Ortiz 676 - CABA

Dpto. Comercial Laboratorio:

Tel: +(54) 11 4858-7061/2/3 - fax: 4858-7064

E-mail: [infolab@cei.com.ar](mailto:infolab@cei.com.ar)

Web site: [www.drstamboulian.com.ar](http://www.drstamboulian.com.ar)

