

## MECANISMOS MOLECULARES DE ACCION DE ALGUNAS DROGAS INMUNOSUPRESORAS

ANA C. LIBERMAN, JIMENA DRUKER, DAMIAN REFOJO, EDUARDO ARZT

*Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular, Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular,  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, IFIByNE-CONICET, Universidad de Buenos Aires,*

**Resumen** Los tratamientos utilizados para desordenes inmunológicos son de origen empírico, utilizando drogas inmunosupresoras identificadas a través de la selección de un gran número de compuestos naturales y sintéticos. Las drogas inmunosupresoras son ampliamente utilizadas en tratamientos clínicos de desordenes autoinmunes, en la prevención de rechazo a transplantes así como también en desordenes de carácter no autoinmune tales como las alergias. El diseño de las terapias inmunosupresoras está basado en controlar una respuesta inmune exacerbada. La base fisiopatológica de este concepto es en modular la acción de células mononucleares, siendo el principal punto de control las células T. Estas drogas inhiben la función normal de protección del sistema inmune llevando a la aparición de complicaciones en las terapias de inmunosupresión. Las drogas inmunosupresoras tienen diferentes blancos en el proceso de inmunidad celular. Según su modo de acción pueden clasificarse en cuatro categorías: drogas antiinflamatorias de la familia de los corticosteroides, inmunosupresoras específicas inhibitoras de la calcineurina, citotóxicas o antiproliferativas y anticuerpos específicos. En este trabajo describimos el mecanismo de acción molecular de agentes inmunosupresores tales como, esteroides, ciclosporina, tacrolimo, azatioprina, ciclofosfamida, sirolimus, mofetil mefenolato, leflunomida y anticuerpos específicos, para contribuir a la comprensión de cómo utilizar y mejorar estos agentes.

**Palabras clave:** drogas inmunosupresoras, corticoides, células T

**Abstract** *Molecular mechanisms of action of some immunosuppressive drugs.* A number of natural and synthetic substances are used in the treatment of immunological disorders. The immunosuppressive drugs are widely utilized in clinical treatments of autoimmune disorders, in the prevention of transplant rejection as well as in non-autoimmune diseases such as allergy. The design of immunosuppressive therapies is based on the control of the exacerbated immune response. The pathophysiologic mean of this concept is to modulate the action of mononuclear cells, being T cells the main targets. Immunosuppressive agents have different molecular targets, and an important drawback in their use is that they also inhibit the normal immune system response. Depending on their mode of action, immunosuppressive drugs can be classified in four different groups: anti-inflammatory drugs of the corticosteroid family, inhibitors of the calcineurin pathway, cytotoxic or antiproliferative drugs and specific antibodies. In this article, we focus on the molecular action of immunosuppressive drugs such as steroids, cyclosporine, tacrolimus, azathioprine, cyclophosphamide, sirolimus, mycophenolate mofetil, leflunomide and specific antibodies, providing data to characterize and improve the use of these agents.

**Key words:** immunosuppressive drugs, corticosteroids, T cells

Las enfermedades autoinmunes, en donde se pone en marcha una respuesta inmunológica contra lo propio y el rechazo de transplantes, en el cual se desencadena una reacción contra lo no propio, son dos de los más frecuentes cuadros clínicos que requieren de una terapéutica inmunosupresora. Tanto para el caso de las enfermedades autoinmunes como para el rechazo de

transplantes, la base del tratamiento consiste en inhibir la respuesta inmune con la finalidad de evitar el daño tisular o funcional. En las enfermedades autoinmunes el tratamiento se lleva a cabo una vez detectada la sintomatología o evidenciado el daño. Sin embargo, en el caso de los transplantes, la terapéutica puede ser preventiva, permitiendo instaurar el tratamiento antes que se desencadene la respuesta inmune<sup>1</sup>. Esta diferencia temporal aumenta las chances de éxito en la terapia inmunosupresora y esto ha sido uno de los principales estímulos para el desarrollo de nuevas drogas en el campo de la inmunosupresión<sup>2, 3</sup>. Muchas de las drogas inmunosupresoras tienen efecto no sólo sobre el siste-

Recibido: 29-XI-2007

Aceptado: 13-V-2008

**Dirección postal:** Dr. Eduardo Arzt, Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular, FCEN, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria, 1428 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4576-3321 e-mail: earzt@fbmc.fcen.uba.ar.

ma inmune, sino también en tejidos en división, afectando la funcionalidad de aquellos tejidos que requieren para su normal funcionamiento de una tasa elevada de división. Este pleiotropismo se extiende también al sistema inmune y como resultado de ello inhiben tanto a la respuesta inmune protectora como a la dañina. En la mayoría de los casos el daño tisular se caracteriza por la infiltración de células mononucleares, teniendo un rol predominante las células T. El diseño de las drogas inmunosupresoras está basado en el conocimiento de los caminos moleculares que llevan a la activación de estas células identificando señales coestimuladoras y sus receptores, el receptor de células T (TCR), la cascada de calcineurina, las señales desencadenadas por el receptor de interleuquina (IL) 2 y enzimas requeridas para la síntesis de ADN; es por ello que la batería inmunosupresora cuenta con inhibidores de la síntesis *de novo* de nucleótidos (purinas o pirimidinas), drogas que se unen a las inmunofilinas impidiendo la traducción de señales en linfocitos, anticuerpos específicos contra el receptor de la IL-2, entre otros. Las toxicidades asociadas a los agentes inmunosupresores convencionales han sido ampliamente descritas<sup>4-6</sup>. Dada la alta especificidad de los anticuerpos, su capacidad de actuar con alta especificidad sobre múltiples blancos moleculares, podrían presentarse como una mejor posibilidad en la terapéutica.

Las drogas inmunosupresoras se pueden dividir en cuatro categorías:

1- Drogas anti-inflamatorias de la familia de los corticosteroides. Por ejemplo: prednisona, dexametasona.

2- Drogas inmunosupresoras específicas inhibitoras de la calcineurina, como: ciclosporina, tacrolimo (FK506)

3- Drogas citotóxicas o antiproliferativas, como: rapamicina (sirolimus), azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato y malononitrilamidas (leflunomida).

4- Anticuerpos específicos.

En muchas oportunidades, la administración de fármacos en la práctica cotidiana encuentra más sustento en el terreno empírico de la experiencia clínica que en el conocimiento preciso de los mecanismos de acción de las drogas utilizadas, condición esencial para el uso racional de fármacos. Apoyados en esta idea describiremos algunas drogas inmunosupresoras haciendo énfasis en sus mecanismos moleculares de acción (Tabla 1). Este artículo dará una visión general acerca de algunas drogas que han sido aprobadas clínicamente, así como también posibles estrategias para el uso clínico. En este aspecto, el creciente conocimiento en el campo de la inmunología permitirá encontrar potenciales blancos moleculares para el desarrollo de nuevos compuestos farmacológicos con acción inmunosupresora.

#### *Drogas antiinflamatorias de la familia de los corticosteroides*

Los corticosteroides incluyen a los glucocorticoides (GC) y mineralocorticoides, hormonas esteroideas de origen adrenal. Mientras los mineralocorticoides ejercen acciones esencialmente vinculadas al metabolismo del sodio (Na<sup>+</sup>), los GC cumplen una variedad de funciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas. En función de su gran importancia como agentes anti-inflamatorios e

TABLA 1.- *Drogas inmunosupresoras: resumen de sus blancos y mecanismos moleculares de acción*

Droga inmunosupresora	Mecanismo de acción
corticosteroides	Transrepresión de factores de transcripción como NF- $\kappa$ B y AP-1
ciclosporina A	Complejo ciclosporina A-ciclofilina: Inhibición de calcineurina
tacrolimo	Complejo tacrolimo-FKB12: Inhibición de calcineurina
azatioprina	Análogo de purinas: Inhibición de síntesis de purinas
ciclofosfamida	Presencia de grupos bis-(2-cloroetil): Agente alquilante del ADN
sirolimus	Complejo sirolimus-FKB12: Inhibición de la actividad de quinasa de mTOR, inhibición del ciclo celular
mofetil micofenolato	Inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa: Inhibición de la síntesis de novo de purinas
leflunomida	Inhibidor de la dihidroorato deshidrogenasa: Inhibición de síntesis de novo de pirimidinas
OKT3	Unión al TCR, bloquea la activación del linfocito T
basiliximab	Anti Tac quimérico: Inhibe señalización vía el receptor de IL-2
daclizumab	Anti Tac humanizado: Inhibe señalización vía el receptor de IL-2

NF- $\kappa$ B: factor de transcripción kappa B; TCR: Receptor de linfocitos T

inmunosupresores, la industria farmacéutica ha ido desarrollando gran cantidad de análogos sintéticos como la dexametasona, betametasona, triamcinolona, prednisona, prednisolona y metil-prednisolona entre otras. Estos análogos son utilizados alternativamente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas, en leucemias, linfomas y en pacientes transplantados<sup>7-9</sup>. Su acción terapéutica se basa en su conocida eficacia antiinflamatoria e inmunosupresora<sup>10, 11</sup> y en su actividad inductora del arresto del ciclo celular y la apoptosis<sup>12</sup>. Si bien se han descrito acciones rápidas no genómicas de los GC mediadas por receptores de membrana, es de aceptación general que los efectos de los GC dependen de la capacidad de activar su receptor intracelular y modificar la expresión génica<sup>8, 9, 12</sup>. A través de estos cambios, los GC inhiben la síntesis, liberación y/o acción de citoquinas y otros mediadores que promueven la respuesta inflamatoria o inmune. Estas moléculas incluyen citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), de expansión clonal como la IL-2, del subset linfocitos T de ayuda (Th) 1 como IL-12 e interferón gama (IFN- $\gamma$ ) y en menor medida el subset Th2 como IL-4 e IL-5, factores estimulantes de colonias como el GM-CSF, quimioquinas como RANTES y MIP-1 $\alpha$ , moléculas de adhesión como ICAM-1, ELAM-1 y E-selectina, mediadores de la inflamación como bradiquinina, histamina, eicosanoides y óxido nítrico, así como moléculas involucradas en la presentación antigénica como el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II. Todo este amplio espectro de blancos moleculares explica tanto el pleiotropismo como la fortaleza de su acción antiinflamatoria e inmunosupresora<sup>13, 14</sup>.

Dado su carácter no polar, los GC atraviesan libremente las membranas y se unen a un receptor específico de localización citoplasmática, el receptor de glucocorticoides (GR). Los GR son proteínas intracelulares que pertenecen a la superfamilia de los receptores a esteroides<sup>15, 16</sup>. El análisis estructural del GR revela la presencia de tres dominios que definen sus propiedades, un dominio C-terminal de unión al ligando, un dominio central de unión al ADN (dedos de zinc) y un dominio N-terminal que determina la capacidad de activar la transcripción (transactivación). El GR se ubica en el citoplasma formando complejos heteroméricos con sistemas multiproteicos de chaperonas como hsp-90, hsp-70 y FKBP51<sup>17</sup>. Estas proteínas asociadas tienen gran importancia para la estabilización del receptor en el citoplasma, la afinidad por el ligando, la traslocación nuclear y la recirculación intracelular. Una vez producida la interacción ligando-receptor, el complejo GR-chaperonas se disocia, desenmascarando un dominio de localización nuclear que induce la traslocación al núcleo<sup>10, 18-20</sup>. Allí los GR activados dimerizan y modifican la transcripción generando un nuevo set de ARN mensajeros (transcriptoma) y consecuentemente de proteínas (proteoma) que modifican la

funcionalidad celular. Si bien hay diversos mecanismos de acción descritos para los GC, cuyo análisis excedería los objetivos de este texto, todos ellos pueden agruparse en dos mecanismos esenciales: la inducción transcripcional a través de su unión a secuencias regulatorias en sus genes blanco, o la modificación transcripcional indirecta al interactuar con otros factores de transcripción (Fig. 1).

a) Actividad transcripcional mediada por unión directa al ADN: Una vez en el núcleo, los GR activados dimerizan y se unen a secuencias consenso respondedoras en el ADN llamadas elementos respondedores a glucocorticoides (GRE) que son, aunque imperfectas, palindrómicas (GGTACAnnnTGTTCT, donde n es cualquier nucleótido) y por tanto favorecen el apareamiento de dímeros<sup>21</sup>. Una vez formada la unión, el GR favorece el ensamblado del complejo basal de la transcripción compuesto por la ARN polimerasa II, cofactores y factores de transcripción basales y facilita de este modo la iniciación de la transcripción<sup>22</sup>. Este mecanismo es conocido como *trans-activación*. Así, por ejemplo, parte de las acciones inmuno-supresoras de los GC pueden explicarse por la inducción del inhibidor del factor nuclear-kappaB (I $\kappa$ B), una proteína ligadora del factor de transcripción factor nuclear-kappaB (NF- $\kappa$ B), que bloquea su traslocación al núcleo e impide de ese modo la activación de genes inducidos por este factor, muchos de los cuales corresponden a citoquinas y proteínas mediadoras de inflamación<sup>23, 24</sup>.

En algunos casos los GC se pegan a sitios de unión en el ADN, pero en lugar de inducir, reprimen la transcripción. Estos sitios se conocen como GRE negativos (nGRE) y están descritos en escasos genes como el de proopiomelanocortina (POMC)<sup>25</sup> o el promotor de Fas ligando (FasL)<sup>26</sup>. En el futuro podrían describirse nuevos sitios de regulación negativa en nuevos sets de genes, en particular deberán establecerse qué genes son reprimidos de esta forma por GC.

b) Interacción proteína-proteína: Plantea la interacción física entre el GR activado y otros factores de transcripción como NF- $\kappa$ B<sup>24, 27-29</sup>, T-bet (*T-box* expresado en células T) el factor de transcripción específico para la diferenciación hacia el linaje Th1<sup>30</sup> o proteína activadora 1 (AP-1)<sup>31-33</sup>. El secuestro de estos factores de transcripción a través de la unión de GR, impide su pegado al ADN y por lo tanto su actividad transcripcional. Sin embargo, en muchos casos la interacción no disrumpe la unión de estos factores al ADN del promotor del gen blanco<sup>14, 20</sup>. En esos casos el GR activado impediría el reclutamiento de cofactores necesarios para el correcto ensamblado de la maquinaria de transcripción basal o interfiriendo con la fosforilación de la ARN polimerasa II<sup>34</sup> y el consecuente inicio de la transcripción. Todos estos mecanismos de represión transcripcional vía interacción proteína-proteína se denominan en conjunto *trans-represión*. Muchas proteínas virales, lipopolisacáridos bacte-

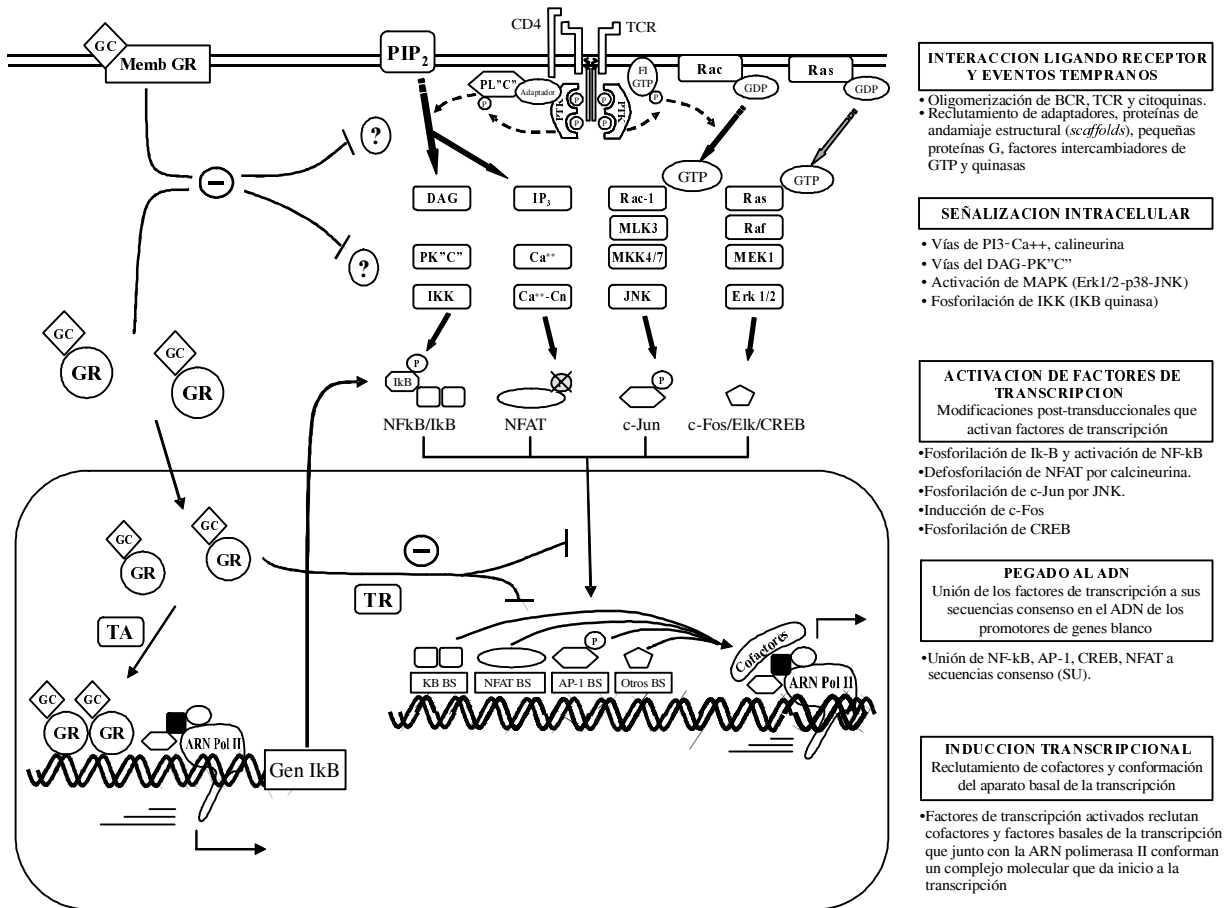


Fig. 1.- Mecanismo molecular de acción de glucocorticoides

Los efectos inhibitorios de los glucocorticoides pueden darse por mecanismos de transactivación, a través de la síntesis de factores que inhiben la transducción de señales como la proteína secuestradora IκB; o principalmente por mecanismos de trans-represión mediante interacciones proteína-proteína. JNK y Erk1/2 pertenecen a la familia de las MAPK y son activadas por las MAPK quinasas MKK4/7 y MEK1 respectivamente, las cuales a su vez son activadas por MAPK quinasas como MLK3 y Raf1. Rac y Ras son pequeñas proteínas G activadas por GTP, que inician la cascada de activación sobre MLK3 y Raf1. GC: glucocorticoides, GR: receptor de glucocorticoides, PL<sup>θ</sup>C<sup>θ</sup>: fosfolipasa C, PIP<sub>2</sub>: fosfatil inositol bifosfato, PK<sup>θ</sup>C<sup>θ</sup>: protein tirosín quinasas, DAG: diacilglicerol, IKK: IκB quinasa, FI GTP: factores intercambiadores de GTP, BS: sitio de unión o pegado. TCR: receptor de linfocitos T, TA: transactivación, TR: trans-represión, MAPK: quinasas activadas por mitógenos

rianos, quimioquinas y citoquinas proinflamatorias ejercen sus efectos a través de la activación de NF-κB y AP-1. Esto explica a nivel molecular por qué además de su acción inmunosupresora los GC son fuertes antiinflamatorios, a diferencia de lo que ocurre con el resto de las drogas tratadas a continuación.

La transrepresión es el mecanismo fundamental por el cual los GC ejercen su acción antiinflamatoria e inmunosupresora. Si bien los mecanismos de transactivación pueden ejercer efectos inmunosupresores al verse activada la transcripción de un gen inhibitorio como el de IκB, los GC utilizan este mecanismo de acción para muchas otras acciones<sup>14</sup>, y ello explica molecularmente los graves efectos adversos metabólicos y endocrinos producidos por la administración prolongada de corticos-

teroides. Por ello, actualmente se están desarrollando análogos esteroideos capaces de inducir la trans-represión sin activar la transactivación mediada por GR.

*Drogas inmunosupresoras específicas inhibitoras de la calcineurina*

Para activarse, los linfocitos T necesitan de dos tipos de señales<sup>35, 36</sup>. Una es específica y requiere de la interacción del TCR con el CMH. La segunda señal proviene de la interacción de moléculas accesorias o citoquinas del linfocito T y de la célula presentadora de antígenos (CPA). Como consecuencia de esta interacción, una serie de proteína-tirosín-quinasa (PTK) y pequeñas proteínas G son fosforiladas, induciendo la activación de la fosfolipasa

C (PLC) que aumenta a su vez los niveles intracelulares de diacilglicerol (DAG) e inositol 3P (PI3). Este último aumenta la concentración citoplasmática de calcio ( $Ca^{2+}$ ) activando a la calcineurina, una serina/treonina fosfatasa activada por  $Ca^{2+}$ . A su vez, la calcineurina remueve los fosfatos del factor nuclear de células T activadas (NFAT) permitiendo que este factor de transcripción ingrese al núcleo donde se une a promotores de sus genes blanco como la IL-2, induciendo su transcripción. La interacción de IL-2 con su receptor promueve la proliferación celular y la producción de citoquinas específicas de las células T. Además, NFAT puede interactuar con otros factores de transcripción activados por otras vías de segundos mensajeros como Jun y Fos, dos proteínas de la familia

de factores de transcripción AP-1. De este modo NFAT tiene un diálogo cruzado con otros factores de transcripción, influenciando la expresión genética mediada por otras señales intracelulares y es a su vez influenciado por las mismas (Fig. 2).

Ciclosporina A

Es un decapeptido cíclico derivado del hongo *Tolypocladium inflatum*. La ciclosporina A se une a un grupo de inmunofilinas, llamadas ciclofilinas<sup>37</sup>. Estas pertenecen a una familia de proteínas que poseen una actividad de peptidil-prolil cis-trans isomerasas o rotamasas. Sin embargo, la actividad de rotamasa no es requerida para la

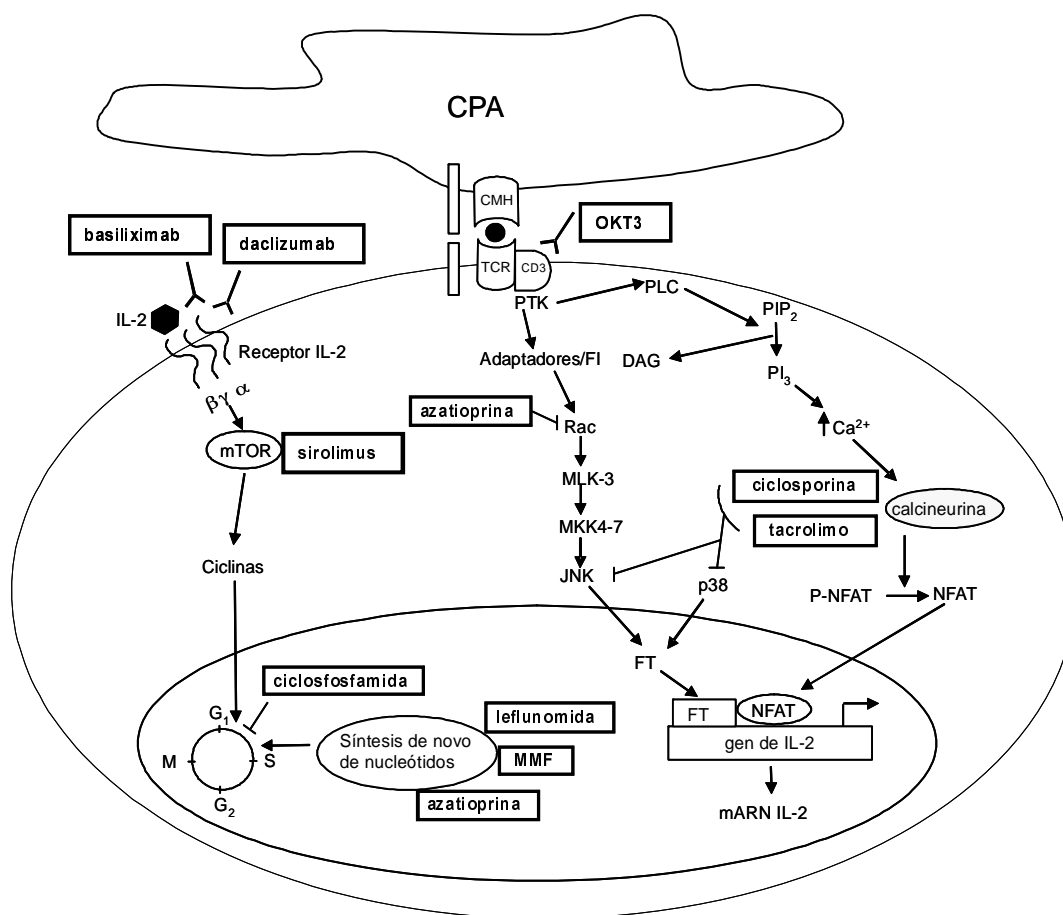


Fig. 2.- Blancos moleculares de drogas inmunosupresoras

El linfocito T se activa por medio de 2 señales: 1- interacción del TCR con el antígeno y el CMH; 2- interacción de moléculas accesorias y citoquinas con sus receptores específicos. Como consecuencia se activan PTK y se fosforilan pequeñas proteínas G, como Rac. Además se activa la PLC que hidroliza el PIP<sub>2</sub> aumentando los niveles de DAG e PI<sub>3</sub>. Este último aumenta la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular, activando a la calcineurina. Rac activa a MLK-3, una MAPKKK, que a su vez activa a MKK4-7 que son MAPKK, que a su tiempo activan a JNK. JNK fosforila y activa factores de transcripción entre los cuales se destaca c-Jun.

**Familia de drogas antiproliferativas y citotóxicas:** azatioprina, mofetil micofenolato (MMF), leflunomida, sirolimus y ciclofosfamida. **Familia de drogas inhibidoras de la calcineurina:** ciclosporina A y tacrolimo. **Familia de anticuerpos:** OKT3, basiliximab y daclizumab. TCR: receptor del linfocito T, CMH: complejo mayor de histocompatibilidad, CPA: célula presentadora de antígenos, PTK: proteína-tirosín-quinasas, PLC: fosfolipasa C, PIP<sub>2</sub>: fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato, DAG: diacilglicerol, PI<sub>3</sub>: inositol 3 fosfato, MAPKKK: MAP-quinasa-quinasa-quinasa, JNK: proteína-quinasa de c-Jun.



actividad inmunosupresora de la ciclosporina o, como veremos adelante, el tacrolimo. El complejo ciclosporina-ciclofilina se une e inhibe a la calcineurina<sup>38</sup>, bloqueando la inducción de citoquinas como la IL-2, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  y moléculas coestimuladoras como CD40. Al inhibir estas proteínas, la ciclosporina inhibe la expansión clonal y la diferenciación de los linfocitos T<sup>39</sup>.

#### Tacrolimo

Tacrolimo (FK506) es un antibiótico macrólido que se une a la inmunofilina FKB12 la cual, a pesar de no estar estructuralmente relacionadas con las ciclofilinas, también tienen actividad de rotamasa. El complejo tacrolimo-FKB12 se une e inhibe a la calcineurina, bloqueando su actividad de fosfatasa e inhibiendo, al igual que la ciclosporina, la activación de NFAT. El tacrolimo tiene una actividad inmunosupresora de 10 a 100 veces mayor que la ciclosporina A en la inhibición de la secreción de citoquinas activadoras *in vitro*. Esto se debería a una mayor afinidad del complejo por la calcineurina<sup>3</sup>. Recientemente se ha demostrado que tacrolimo y ciclosporina inhiben los caminos de señalización de la quinasa de Jun (JNK) y p38, dos proteínas involucradas también en proliferación linfocitaria. Estos efectos inhibitorios son mediados por los complejos ciclosporina-ciclofilina o tacrolimo-FKB12, pero son independientes de la calcineurina. Esto indicaría que parte de los efectos inmunosupresores de ciclosporina y tacrolimo podrían ser tanto dependientes como independientes de calcineurina<sup>39</sup>.

#### Drogas antiproliferativas o citotóxicas

Este grupo abarca drogas capaces de inhibir tanto la síntesis de purinas (azatioprina y mofetil micofenolato), como de pirimidinas (leflunomida), necesarias para la síntesis de ADN, y por lo tanto inhiben la proliferación celular. Otras (sirolimus) producen un arresto en la fase G1 del ciclo celular inhibiendo también la proliferación. Los agentes alquilantes como la ciclofosfamida, son drogas citotóxicas que al producir reacciones de alquilación sobre el ADN llevan a la apoptosis. Así, este grupo de drogas bloquean la respuesta inmune, ya sea inhibiendo la proliferación o produciendo la muerte celular (Fig. 2).

#### Azatioprina

Interfiere, al igual que la ciclofosfamida, con la síntesis de ADN y por tanto tiene su mayor efecto en tejidos en división, inhibiendo la proliferación linfocitaria. La azatioprina es una pro-droga que es convertida *in vivo* a 6-mercaptopurina (6-MP) por medio de un ataque no enzimático llevado a cabo por compuestos que contienen sulfhidrilos como el glutatión o la cisteína que están presentes en cada célula. La 6-MP luego es convertida a

ácido 6-tioúrico por la xantina oxidasa, a 6-metil-MP por la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y a 6-tioguanina (6-TG) por la hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT). La 6-TG generada por acción de la HPRT sería la que media las propiedades inmunosupresoras del 6-MP; en particular, los linfocitos convierten enzimáticamente la 6-MP en 6-TG<sup>40</sup>. Al ser un análogo de purinas, la azatioprina puede ser incorporada a los ácidos nucleicos desde los primeros estadios del metabolismo de las purinas, enlenteciendo todo el proceso de síntesis. Además inhibe diferentes enzimas involucradas en la síntesis de ADN, ARN y proteínas. De esta forma la azatioprina bloquea la mayoría de las funciones de los linfocitos T, inhibe la síntesis primaria de anticuerpos y disminuye el número de monocitos y granulocitos circulantes. Recientemente se ha descrito que el 6-TG sería capaz de inducir la apoptosis en linfocitos T activados. Las señales coestimuladoras como la disparada por CD28 rescatan de la apoptosis a los linfocitos activados por el encuentro del TCR con un antígeno. Esta vía de sobrevivencia es mediada por una pequeña proteína G (Rac-1) ubicada en la cara interna de la membrana plasmática. Esta molécula sería bloqueada por la 6-TG mediante el bloqueo de una vía inhibitoria de la apoptosis y por tanto favoreciendo la misma<sup>41, 42</sup>.

#### Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante del ADN. Tanto su mecanismo de acción como sus efectos terapéuticos han sido originalmente descritos en relación a su acción antitumoral<sup>43, 44</sup>. Luego, por su potente acción inmunosupresora, comenzó a ser ensayada en el control de enfermedades autoinmunes y rechazo de trasplantes.

Luego de su absorción por vía digestiva, sufre una activación metabólica dependiente del sistema de citocromo P450 hepático formando 4-hidroxiciclofosfamida<sup>45</sup>, un metabolito que se encuentra en equilibrio con su tautómero aldofosfamida. En las células tumorales, la aldofosfamida se cliva espontáneamente generando acroleína y fosforamida mostaza. Esta última sería la causante de los efectos citotóxicos y la acroleína induciría cistitis hemorrágica, uno de los efectos adversos más peligrosos de este fármaco. La actividad biológica de la ciclofosfamida se debe a la presencia de grupos bis-(2-cloroetil). Una de las cadenas 2-cloroetil sufre una ciclización molecular, dando lugar a la formación de un compuesto de amonio cuaternario intermediario altamente reactivo que desencadena varias reacciones químicas complejas, que culminan en la alquilación del nitrógeno 7 de los residuos de guanina del ADN. En el ADN, la guanina se aparea con residuos de citosina, su base nitrogenada complementaria. Sin embargo al alquilarse, el residuo de guanina se vuelve más ácido y predomina la forma enólica. Durante la síntesis del ADN, la guanina

modificada puede aparear mal los residuos de timidina dando lugar a la sustitución del par de bases timina-adenina por guanina-citocina. Además, la alquilación vuelve más lábil al anillo imidazólico haciendo que se abra o que la guanina sea escindida, causando graves daños en la cadena de ADN. Por otro lado, la segunda cadena cloro-etilo puede a su vez alquilar un segundo residuo de guanina u otros sitios, resultando en el *cross-linking* de dos cadenas de ácidos nucleicos o en la unión de un ácido nucleico con una proteína, dando lugar a efectos mutagénicos<sup>43, 46</sup>. Estos daños son censados dando lugar al inicio del proceso apoptótico .

### Sirolimus

Sirolimus (también conocido como rapamicina), es un antibiótico macrocíclico trieno, con una estructura similar a tacrolimo, producido por el actinomiceto *Streptomyces hygroscopicus*. A pesar que también se une a la inmunofilina, FKb12 no inhibe a la calcineurina. En cambio, el complejo sirolimus-FKb12 inhibe la actividad de quinasa de mTOR<sup>47, 48</sup>, una quinasa que transduce señales desde el receptor de IL-2 y otros receptores de factores de crecimiento hacia reguladores del ciclo celular incluyendo la p70<sup>S6</sup> quinasa<sup>49</sup>. Esta quinasa es fosforilada por mTOR y es indirectamente responsable de la síntesis de proteínas requerida para la progresión del ciclo celular. Otro blanco de mTOR es PHAS-1, un represor de la traducción de proteínas inhibible por fosforilación<sup>49</sup>. El bloqueo de la actividad de p70<sup>S6</sup> quinasa y PHAS-1 inhibiría la proliferación de células T mediadas por citoquinas inhibiendo la progresión desde G1 a la fase S del ciclo celular.

### Mofetil micofenolato

Mofetil micofenolato es el morfolinoetil éster del ácido micofenólico. Luego de su administración oral o intravenosa es completamente transformado a ácido micofenólico, su metabolito activo. El ácido micofenólico es un inhibidor potente, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa (enzima limitante de la síntesis *de novo* de los nucleótidos de guanina). Los linfocitos T y B son críticamente dependientes para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otras células pueden usar el camino de salvataje, por lo que esta droga puede bloquear de manera selectiva la proliferación de los linfocitos B y T<sup>50</sup>. También inhibe la formación de anticuerpos por los linfocitos B, previene la glicosilación de glicoproteínas de linfocitos y monocitos que están involucradas en la adhesión a células endoteliales, interfiriendo con el tráfico leucocitario e inhibiendo el reclutamiento de leucocitos a las zonas de inflamación y rechazo de tejidos<sup>51</sup>.

### Leflunomida

Es un derivado del isoxazol, una prodroga que luego de ser absorbida es rápida y casi completamente metabolizada a su metabolito activo A77 1726 que posee tanto acción inmunomoduladora como anti-inflamatoria. Su acción inmunomoduladora depende fundamentalmente de su capacidad para inhibir la síntesis *de novo* de pirimidinas<sup>52</sup>. Ante la expansión clonal que subyace a procesos autoinmunes como la artritis reumatoide, los linfocitos requieren un aumento en sus niveles de uridina monofosfato ribonucleótido (rUMP) y otros nucleótidos de pirimidina de manera de progresar de G1 a la fase S del ciclo celular con suficiente sustrato como para sostener la duplicación del genoma y así proliferar. Para ello deben usar la síntesis *de novo* de pirimidinas. A77 1726 actúa de manera reversible sobre la enzima mitocondrial limitante dihidroorato deshidrogenasa requerida para la síntesis *de novo* de rUMP<sup>52</sup>. La inhibición de esta enzima lleva a la reducción de los niveles intracelulares de rUMP y la consecuente reducción de la síntesis de ADN, ARN, el arresto en G1 del ciclo celular y la inhibición de la proliferación linfocitaria<sup>52</sup>. En cuanto a su acción antiinflamatoria, A77 1726 inhibe la activación y expresión de NFκB<sup>52, 53</sup> que, como fue antes mencionado, es necesario para la activación de genes de varias citoquinas inflamatorias y metalo-proteinasas. Además, A77 1726 aumenta la producción del factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1) e inhibe la producción de las citoquinas proinflamatorias TNF-α e IL-1<sup>54</sup>. Además reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial, atenúa la interacción linfocito-endotelio y la extravasación linfocitaria. De este modo, A77 1726 actúa por dos mecanismos de acción diferentes que se sinergizan y permiten una mayor efectividad en el tratamiento.

### Anticuerpos

Los anticuerpos poli o monoclonales se utilizan para bloquear diferentes pasos de la activación linfocitaria (Fig. 2).

Anticuerpos policlonales: Consisten en la fracción gama-globulina del suero derivado de animales inoculados con linfocitos humanos, timocitos o cultivos de linfoblastos. Generalmente son anticuerpos de conejo contra linfocitos humanos (globulina antilinfocítica), anticuerpos de caballo o conejo contra timocitos humanos (globulina de caballo antitimocítica [ATGAM], globulina de conejo antitimocítica [RATG], y suero antitimocítico de conejo [ATS]). Al unirse los anticuerpos policlonales a antígenos de la célula T, los niveles circulantes de estas células disminuyen, probablemente por mecanismos de citólisis complemento dependientes y opsonización mediada por células. Sin embargo, cada

preparación de anticuerpos policlonales varía en la constitución de anticuerpos, asociado a variabilidad en la eficacia y a distintos tipos de reacciones adversas. La toxicidad de estas preparaciones depende de la existencia de reacciones cruzadas con otros antígenos de tejidos y de la capacidad del paciente de generar anticuerpos contra las proteínas extrañas que contiene el suero administrado.

**Anticuerpos monoclonales:** Se generan por fusión de una célula B normal productora de anticuerpos con la especificidad deseada y una célula de mieloma no secretor que aporta a la nueva célula inmortalidad, obteniéndose una célula inmortal productora de anticuerpos con una determinada especificidad (anticuerpo monoclonal) llamada hibridoma. Uno de los primeros anticuerpos monoclonales usados para el tratamiento y prevención del rechazo de trasplantes, fue el OKT3, dirigido contra la cadena  $\epsilon$  de la molécula CD3 que es parte del complejo del TCR<sup>55, 56</sup>. Al unirse al TCR, bloquea la función del linfocito T CD4<sup>+</sup> de ayuda y CD8<sup>+</sup> citotóxico. Actualmente se lo sigue utilizando para revertir episodios de rechazo de trasplantes por resistencia al tratamiento con GC<sup>57</sup>. Sin embargo, un fenómeno inmunológico afecta la farmacocinética del OKT3. Al tratarse de un anticuerpo murino altamente inmunogénico, generalmente induce una respuesta de anticuerpos humanos dirigidos contra anticuerpos murinos (HAMA), los cuales pueden inactivar y eliminar a los anticuerpos murinos rápidamente de la circulación<sup>57, 58</sup>. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> tienen un rol central en el rechazo de trasplantes y por ello se han desarrollado estrategias inmunosupresoras destinadas a inhibir la activación de las células T CD4<sup>+</sup>. Durante la presentación antigénica ocurren varias interacciones ligando-receptor, algunas de las cuales simplemente median adhesión célula-célula, pero otras transducen señales de activación de la célula T o de la CPA. Por este motivo se están desarrollando numerosos anticuerpos monoclonales para bloquear esta interacción<sup>57, 59</sup>. Por ejemplo, se han desarrollado drogas destinadas a bloquear al receptor de IL-2. Los anticuerpos HAMA están dirigidos contra la región no específica constante de los anticuerpos monoclonales de ratón. Por lo tanto se han construido anticuerpos quiméricos<sup>60</sup> y humanizados de manera tal que las regiones constantes sean de origen humano, reduciendo la inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales<sup>57</sup>. Los anticuerpos quiméricos contienen la región variable entera del anticuerpo monoclonal de ratón y la combinan con las cadenas constantes pesadas y livianas humanas. Los anticuerpos humanizados solamente contienen las regiones hipervariables (CDR) y el resto es enteramente humano. El receptor de IL-2 es un complejo multimérico que contiene tres proteínas de membrana ( $\alpha, \beta, \gamma$ ). Solamente la cadena  $\alpha$ , conocida como el antígeno Tac, no es expresada en células T en reposo, pero es inducida luego de

la activación y es necesaria para la transducción de señales vía el receptor de IL-2. Como solamente las células T activadas expresan esta cadena  $\alpha$ , se desarrollaron anticuerpos monoclonales anti Tac de manera de destruir solamente las células T activadas durante el rechazo de trasplantes. Si existen grandes cantidades de IL-2 por un tiempo suficientemente largo, es posible que las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  sean unidas por IL-2 sin participación de la cadena  $\alpha$  y transduzcan la señal de activación. Es por ello que estos anticuerpos monoclonales fueron diseñados para ser usados junto con bloqueantes de la calcineurina como ciclosporina o tacrolimus. También se han desarrollado anticuerpos anti Tac quiméricos (basiliximab)<sup>61</sup> humanizados (daclizumab)<sup>62</sup>

En conclusión, un agente inmunosupresor ideal es aquel capaz de bloquear específicamente la respuesta inmune adaptativa responsable del daño. Hasta el momento la batería de drogas con las que se cuenta no son capaces de restringir su blanco de acción únicamente sobre los linfocitos involucrados específicamente. Seguramente nuevas disciplinas como la farmacogenómica y la genética química, que se ocupen del en el diseño de drogas especialmente dirigidas contra blancos moleculares específicos, nos permitirán en el futuro contar con fármacos que superen estos inconvenientes.

## Bibliografía

1. Fischeder M, Kretzler M. New immunosuppressive strategies in renal transplant recipients. *J Nephrol* 2004; 17: 9-18.
2. Dambrin C, Klupp J, Morris RE. Pharmacodynamics of immunosuppressive drugs. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 557-62.
3. Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine. *Clin Biochem* 2001; 34: 9-16.
4. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, et al. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 590-600.
5. Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, Awni WM, Rao KV. The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 700-7.
6. Del Tacca M. Prospects for personalized immunosuppression: pharmacologic tools-a review. *Transplant Proc* 2004; 36: 687-9.
7. Swartz SL, Dluhy RG. Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1978; 16: 238-55.
8. Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 221-34.
9. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1198-208.
10. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 309-45.
11. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating



- permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
12. Refojo D, Liberman AC, Giacomini D, Carbia Nagashima A, Graciarena M, Echenique C, et al. Integrating systemic information at the molecular level: cross-talk between steroid receptors and cytokine signaling on different target cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 992: 196-204.
  13. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. Mechanisms of anti-inflammatory action and of immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 16-22.
  14. Liberman AC, Druker J, Perone MJ, Arzt E. Glucocorticoids in the regulation of transcription factors that control cytokine synthesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 45-56.
  15. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989; 56: 335-44.
  16. Schoenmakers E, Verrijdt G, Peeters B, Verhoeven G, Rombauts W, Claessens F. Differences in ADN binding characteristics of the androgen and glucocorticoid receptors can determine hormone-specific responses. *J Biol Chem* 2000; 275: 12290-7.
  17. Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev* 1997; 18: 306-60.
  18. Dittmar KD, Demady DR, Stancato LF, Krishna P, Pratt WB. Folding of the glucocorticoid receptor by the heat shock protein (hsp) 90-based chaperone machinery. The role of p23 is to stabilize receptor.hsp90 heterocomplexes formed by hsp90.p60.hsp70. *J Biol Chem* 1997; 272: 21213-20.
  19. Davies TH, Ning YM, Sanchez ER. A new first step in activation of steroid receptors: hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins. *J Biol Chem* 2002; 277: 4597-600.
  20. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003; 24: 488-522.
  21. Beato M, Chalepakis G, Schauer M, Slater EP. ADN regulatory elements for steroid hormones. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 737-47.
  22. Geserick C, Meyer HA, Haendler B. The role of ADN response elements as allosteric modulators of steroid receptor function. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 236: 1-7.
  23. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmborg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995; 270: 286-90.
  24. Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin AS, Jr. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 943-53.
  25. Drouin J, Maira M, Phillips A. Novel mechanism of action for Nur77 and antagonism by glucocorticoids: a convergent mechanism for CRH activation and glucocorticoid repression of POMC gene transcription. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 65: 59-63.
  26. Novac N, Baus D, Dostert A, Heinzl T. Competition between glucocorticoid receptor and NFkappaB for control of the human FasL promoter. *Faseb J* 2006; 20: 1074-81.
  27. Ray A, Prefontaine KE. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 752-6.
  28. Wissink S, van Heerde EC, van der Burg B, van der Saag PT. A dual mechanism mediates repression of NF-kappaB activity by glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 1998; 12: 355-63.
  29. Caldenhoven E, Liden J, Wissink S, Van de Stolpe A, Raaijmakers J, Koenderman L, et al. Negative cross-talk between RelA and the glucocorticoid receptor: a possible mechanism for the antiinflammatory action of glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 401-12.
  30. Liberman AC, Refojo D, Druker J, Toscano M, Rein T, Holsboer F, et al. The activated glucocorticoid receptor inhibits the transcription factor T-bet by direct protein-protein interaction. *Faseb J* 2007; 21: 1177-88.
  31. Helmborg A, Auphan N, Caelles C, Karin M. Glucocorticoid-induced apoptosis of human leukemic cells is caused by the repressive function of the glucocorticoid receptor. *Embo J* 1995; 14: 452-60.
  32. Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park KK, Cato AC, Gebel S, Ponta H, et al. Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone. *Cell* 1990; 62: 1189-204.
  33. Schule R, Rangarajan P, Klierer S, Ransone LJ, Bolado J, Yang N, et al. Functional antagonism between oncoprotein c-Jun and the glucocorticoid receptor. *Cell* 1990; 62: 1217-26.
  34. Nissen RM, Yamamoto KR. The glucocorticoid receptor inhibits NFkappaB by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain. *Genes Dev* 2000; 14: 2314-29.
  35. Shaw AS, Dustin ML. Making the T cell receptor go the distance: a topological view of T cell activation. *Immunity* 1997; 6: 361-9.
  36. Stoddard BL, Flick KE. Calcineurin-immunosuppressor complexes. *Curr Opin Struct Biol* 1996; 6: 770-5.
  37. Handschumacher RE, Harding MW, Rice J, Drugge RJ, Speicher DW. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science* 1984; 226: 544-7.
  38. Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807-15.
  39. Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 555-61.
  40. Hoffmann M, Rychlewski J, Chrzanowska M, Hermann T. Mechanism of activation of an immunosuppressive drug: azathioprine. Quantum chemical study on the reaction of azathioprine with cysteine. *J Am Chem Soc* 2001; 123: 6404-9.
  41. Poppe D, Tiede I, Fritz G, Becker C, Bartsch B, Wirtz S, et al. Azathioprine suppresses ezrin-radixin-moesin-dependent T cell-APC conjugation through inhibition of Vav guanosine exchange activity on Rac proteins. *J Immunol* 2006; 176: 640-51.
  42. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-45.
  43. Murata M, Suzuki T, Midorikawa K, Oikawa S, Kawanishi S. Oxidative ADN damage induced by a hydroperoxide derivative of cyclophosphamide. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 793-802.
  44. Chen CS, Jounaidi Y, Su T, Waxman DJ. Enhancement of intratumoral cyclophosphamide pharmacokinetics and antitumor activity in a P450 2B11-based cancer gene therapy model. *Cancer Gene Ther* 2007.
  45. Chen L, Yu LJ, Waxman DJ. Potentiation of cytochrome P450/cyclophosphamide-based cancer gene therapy by

- coexpression of the P450 reductase gene. *Cancer Res* 1997; 57: 4830-7.
46. Schwartz PS, Waxman DJ. Cyclophosphamide induces caspase 9-dependent apoptosis in 9L tumor cells. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 1268-79.
  47. Sabatini DM, Erdjument-Bromage H, Lui M, Tempst P, Snyder SH. RAFT1: a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs. *Cell* 1994; 78: 35-43.
  48. Lorenz MC, Heitman J. TOR mutations confer rapamycin resistance by preventing interaction with FKBP12-rapamycin. *J Biol Chem* 1995; 270: 27531-7.
  49. Alarcon CM, Heitman J, Cardenas ME. Protein kinase activity and identification of a toxic effector domain of the target of rapamycin TOR proteins in yeast. *Mol Biol Cell* 1999; 10: 2531-46.
  50. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996; 10: 77-84.
  51. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005; 80: S181-90.
  52. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 841-9.
  53. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol* 1999; 162: 2095-102.
  54. Yao HW, Li J, Chen JQ, Xu SY. A 771726, the active metabolite of leflunomide, inhibits TNF-alpha and IL-1 from Kupffer cells. *Inflammation* 2004; 28: 97-103.
  55. Pietra BA, Boucek MM. Immunosuppression for pediatric cardiac transplantation in the modern era. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 11: 115-29.
  56. Alegre ML, Peterson LJ, Xu D, Sattar HA, Jeyarajah DR, Kowalkowski K, et al. A non-activating "humanized" anti-CD3 monoclonal antibody retains immunosuppressive properties in vivo. *Transplantation* 1994; 57: 1537-43.
  57. Xu D, Alegre ML, Varga SS, Rothermel AL, Collins AM, Pulito VL, et al. In vitro characterization of five humanized OKT3 effector function variant antibodies. *Cell Immunol* 2000; 200: 16-26.
  58. Kuus-Reichel K, Grauer LS, Karavodin LM, Knott C, Krusemeier M, Kay NE. Will immunogenicity limit the use, efficacy, and future development of therapeutic monoclonal antibodies? *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 365-72.
  59. Tsurushita N, Hinton PR, Kumar S. Design of humanized antibodies: from anti-Tac to Zenapax. *Methods* 2005; 36: 69-83.
  60. Kanda H, Mori K, Koga H, Taniguchi K, Kobayashi H, Sakahara H, et al. Construction and expression of chimeric antibodies by a simple replacement of heavy and light chain V genes into a single cassette vector. *Hybridoma* 1994; 13: 359-66.
  61. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs* 2003; 63: 2803-35.
  62. Waldmann TA. Anti-Tac (daclizumab, Zenapax) in the treatment of leukemia, autoimmune diseases, and in the prevention of allograft rejection: a 25-year personal odyssey. *J Clin Immunol* 2007; 27: 1-18.

-----

## Algunas palabras de traducción en el inglés médico<sup>1</sup>

### Palabras "traidoras" o "falsos amigos"

Son palabras de ortografía muy similar o idéntica pero con significados diferentes en dos idiomas; por ejemplo, *eventual* o *range*. En algunos casos estas palabras traidoras conservan una significación idéntica en castellano pero tienen otra acepción completamente distinta en el lenguaje común (p.ej. *argument*) o en el lenguaje médico (p. ej. *labor*, *tube*)

**Compliance.** Evítese el anglicismo "compliance", que puede traducirse, según el contexto, por cumplimiento, obediencia, adaptabilidad, docilidad, elasticidad, distensibilidad, o conformidad.

**Ethics Committee.** Su traducción correcta no es Comité Ético (*Ethical Committee*), sino Comité de Ética. Por desgracia se ha preferido la primera, que en castellano tiene un significado muy distinto.

**Sanity.** No es sanidad, sino cordura o sensatez.

**Severe.** No es severo (que en castellano significa serio o riguroso), sino grave, intenso o agudo.

**Tube.** En el lenguaje médico puede significar trompa (p.ej. *eustachian tube*) y sonda o cánula (p.ej. *Sengstaken tube*), además de tubo.

<sup>1</sup>Navarro F.A. Traducción y lenguaje en Medicina. Monografía Dr. Antonio Esteve Nº 20, 2ª Ed. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1997, pp 11-8.