

Nuevas orientaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Prof. Javier García-Conde

Departamento de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. España



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 1 N° 3: 149-153
Setiembre - Diciembre, 1997

En el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TaloCHP), éstas proceden de un donante genética e inmunológicamente diferente al receptor, pero con compatibilidad dentro del sistema HLA. Pueden existir en esta compatibilidad una identidad completa de los antígenos de histocompatibilidad (MCH) clase I y II sistemas A, B y D o diferir desde 1 locus hasta 1 haplotipo completo.

Las CHP para el trasplante se obtienen de médula ósea y más recientemente de sangre periférica y su procedencia puede ser de un familiar, generalmente un hermano (HLA compatible) o de donante no emparentado, de sangre placentaria (sangre de cordón) o de un familiar con el que sólo se comparte 1 haplotipo (trasplante haploidéntico procedente de un hermano, hijo o padres).

El TMO se inició hace más de 30 años con la experiencia de D. Thomas y durante los últimos cinco años han surgido nuevas orientaciones para reducir la toxicidad y mejorar su eficacia.

Un 30% de los pacientes tienen un hermano compatible y en un 11% un familiar parcialmente compatible. El efecto antitumoral del TaloCHP deriva de la intensidad de las dosis de quimioterapia y radioterapia administradas, de la ocupación del espacio medular por células normales del donante y del efecto del injerto contra el tumor (ICT), derivado de la acción de las células citotóxicas T del donante sobre la leucemia. Para que este efecto se produzca es necesario que las células tumorales presenten MHC y se produzca el fenómeno de coestimulación y lisis tumoral. Por este motivo el fenómeno ICT es diferente según el tipo de tumor siendo el más evidente el que se produce en el linfoma B desarrollado post trasplante y en la LMC (Figura 1)¹.

El TaloCHP resulta de un equilibrio entre el prendimiento del injerto, la toxicidad derivada del EICH, tanto agudo como crónico y de su profilaxis, del efecto ICT (recaída) y de las infecciones que se producen en este estado de inmunodepresión (recuperación inmunológica). (Figura 2). En este proceso intervienen diversas células tanto del sistema inmune, como de la hematopoyesis así como las propias células tumorales² (Figura 3).

1. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA EL HUESPED

Es la mayor complicación del TaloCHP. Representa la consecuencia del proceso de reconocimiento y rechazo de tejidos extraños por células inmunocompetentes. Son protagonistas de este efecto los siguientes factores: a) las células que intervienen en este proceso son los linfocitos T maduros y la severidad de las alteraciones están relacionadas con su cantidad. b) Los antígenos presentes en los tejidos del receptor difieren en MHC con las células infundidas del donante, sobre todo antígenos menores de histocompatibilidad³. c) Intervienen diversas citocinas en el complejo proceso del EICH. Los pacientes con un sistema inmune normal rechazan las células T del donante, por ello para que se acepte el injerto, desde el punto de vista inmune es necesario inmunodeprimir al receptor pero en esta situación el efecto EICH es más intenso porque no se está protegido frente a los linfocitos T del donante.

Los órganos diana del EICH son el sistema inmune, la piel, el hígado, el intestino y posiblemente el pulmón.

Ferrara⁴ distingue dos fases en el mecanismo del EICH:

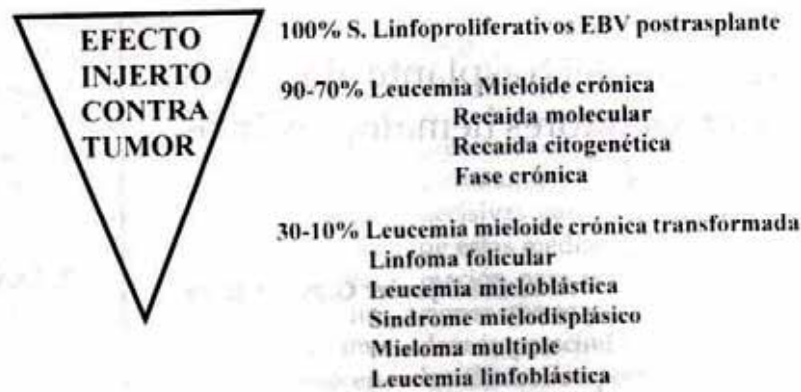


Figura 1.- Respuesta de diversos tumores a un efecto injerto frente a tumor. D. Mauroudis, J. Barrett. *Current Opinion Hemat* 1996; 3: 423-429

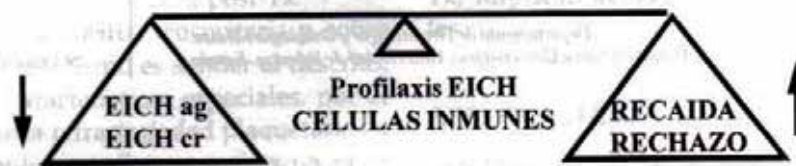


Figura 2.- Equilibrio en el TaloCHP. Injerto-EICH-ICT-Recuperación inmune.

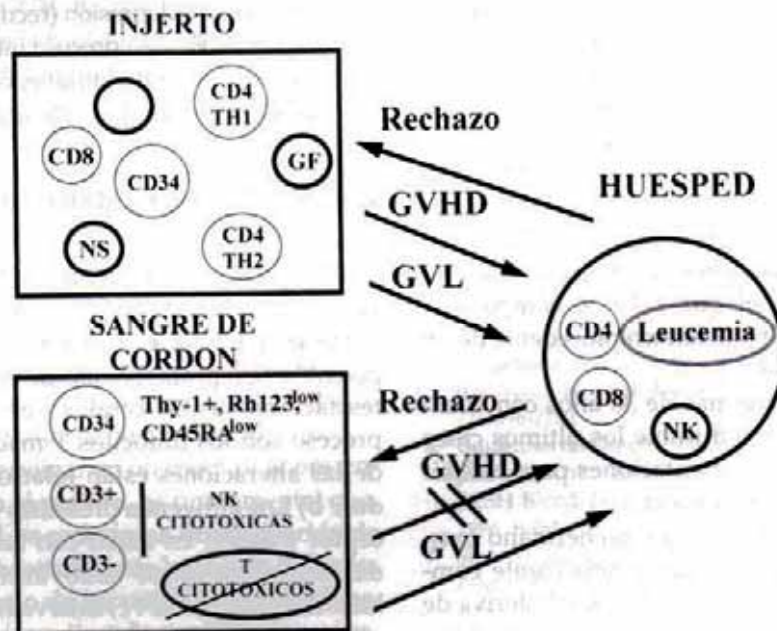


Figura 3.- Poblaciones celulares que intervienen en el trasplante y en su evolución. Estudio comparativo entre las células hematopoyéticas del injerto y de sangre de cordón.

a) Fase aferente que comprende desde el tratamiento de acondicionamiento, con la correspondiente lesión tisular y secreción de citocinas inflamatorias tipo TNF α y IL-1, que elevan la regulación de las MHC y de las moléculas de adhesión, así como la activación de los linfocitos T con el subsiguiente reconocimien-

to de los péptidos MHC. Las células APC promueven fenómenos de coestimulación B7/CD28 en donde también participa el CD40 y su ligando. Tanto los CD4 como los CD8 son correceptores para las porciones constantes de MHC clase II y clase I e inician el fenómeno de EICH.

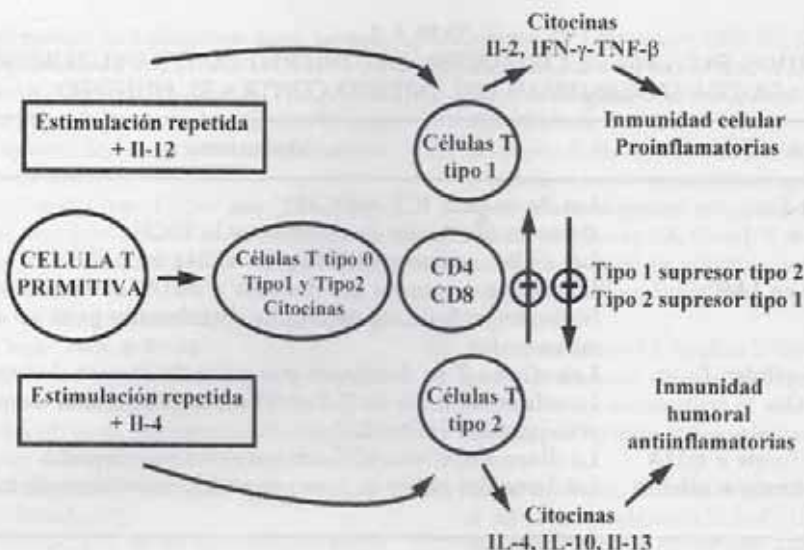


Figura 4.- Diferenciación y funciones de los subtipos de células T. Características y efectos de las citocinas tipo 1 (proinflamatorias) y tipo 2 (inmunidad humoral antiinflamatoria). JML Ferrara. Stem Cells 1996; 14: 473-489.

Este proceso se activa por citocinas de tipo inflamatorio, como la IL-2 y el TNF γ , las cuales se producen preferentemente por las células T helper tipo Th-1. Estas citocinas inducen la secreción por los macrófagos de IL-1, TNF e IL-2. La activación de los linfocitos T se sigue de su expansión clonal (Figura 4). Las funciones efectoras de las Th-1 se inhiben por la IL-4 y la IL-10 producidas por el tipo de linfocitos de características Th-2, cuya expansión se relaciona con el EICH crónico.

b) Fase eferente: intervienen tanto las células CTL como las células NK, de linfocitos grandes granulares, que tienen también una influencia importante en el EICH. Las células NK no actúan mediante el fenómeno de reconocimiento de las proteínas MHC y su acción se relaciona posiblemente, por la intervención de las citocinas liberadas por las células T. El TNF α produce destrucción celular y apoptosis en el EICH y también intervienen en este mecanismo el exceso de ácido nítrico producido por la activación de los macrófagos. El fenómeno de la citotoxicidad está mediado por proteínas como la perforina (CD8) o por la inducción de apoptosis a través del sistema FAS/FAS ligando (CD4).

En los TaloCHP se utilizan fármacos para la profilaxis del EICH, que tienen diversos mecanismos de acción y que además de este efecto alteran la acción ICT y los mecanismos inmunes en general. Los glucocorticoides son productos linfo líticos que reducen el número de linfocitos T que intervienen en la respuesta inmune y asimismo previenen la síntesis de IL-1 y de células presentadoras de antígenos (APC), deteniendo el proceso de coestimulación celular. La ciclosporina bloquea la síntesis de IL-2 e impide la segunda fase de estimulación T individual. El

tacrolimus (FK506) tiene 100 veces más potencia inmunosupresora³ que la ciclosporina, bloquea las fases iniciales de activación de los linfocitos T, inhibiendo las señales de transducción que intervienen en el metabolismo del calcio. El metotrexate y otros fármacos antiproliferativos impiden la división y la expansión de las células T.

El fenómeno de EICH aguda aparece en más del 60% de los TaloCHP y en el 40% es de intensidad moderada a grave (grado II-IV) con una mortalidad del 20% la cual depende de diversos factores pronósticos. La EICH crónica se observa en el 25-30% de los pacientes que sobreviven más de 3 años post trasplante.

2. ACCION DEL INJERTO CONTRA EL TUMOR

Tiene un potencial curativo que puede ser intenso entre el 10-50%, en función de las características inmunes del tumor y concretamente en relación con la capacidad que las células CTL⁶ y las células NK⁷ tengan en el reconocimiento de las células de la leucemia o linfoma, y en la forma de su actividad citolítica. El mecanismo del efecto ICT depende de la situación de histocompatibilidad en que se realiza el trasplante. Así en situaciones de compatibilidad HLA y de incompatibilidad menor el efecto ICT corresponde a los linfocitos CD4, mientras que en situaciones de incompatibilidades de antígenos dentro del sistema mayor HLA (MHC) los linfocitos CD8 tienen efecto antileucémico y los CD4 tienen actividad EICH^{8, 9, 10} (Tabla 1).

Las nuevas orientaciones¹¹ del TaloCHP deben incidir en la facilitación de la tecnología de este proce-

TABLA 1
ESTRATEGIAS SELECTIVAS PARA PRODUCIR ACCION DEL INJERTO CONTRA EL TUMOR SIN QUE SE PRODUZCA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUESPED

Principios	Mecanismo
Bajas dosis de células T	Las dosis para ICT < EICH
Retraso de las TLD	Evitar la liberación de citocinas y la EICH
Deplección CD8+	Las CD8+ actúan en EICH y las CD4+ en ICT
Deplección funcional en LMC	Elimina la respuesta del donante a mHA (antígenos menores de histocompatibilidad) de amplia distribución pero no a los mHA restringidos
Transfección de TK a células T	Las células T se destruyen por ganciclovir si se desarrolla EICH
Administración de Il-2	La administración de Il-2 en el momento óptimo después del TaloCHP sólo confiere efecto ICT
Células T específicas frente a mHA	La diana del efecto ICT son los mHA restringidos
Clones T específicos frente a células leucémicas	La diana del efecto ICT son péptidos específicos de las células leucémicas

TABLA 2
NUEVAS ORIENTACIONES EN LA APLICACION CLINICA DE LOS TRASPLANTES ALOGENICOS

1. Trasplante de células alogénicas periféricas¹²
2. Reducción de la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento: Los minitrasplantes¹³
3. Reducción de la enfermedad injerto contra el huésped:
 - Mejor perfil en la identificación genética¹⁴
 - Nuevos fármacos para la profilaxis del EICH^{15, 16, 17, 18, 19}
 - Selección CD34²⁰
 - Retraso en la administración de linfocitos del donante^{21, 22}
 - Deplección CD8²³ y CD6²⁴
 - Deplección de la reactividad antihuésped frente a células no leucémicas²⁵
 - Inducción de tolerancia específica frente a células del huésped^{26, 27}
 - Infusión de células del donante transfectadas con "gen suicida"^{28, 29}
4. Amplificación del efecto injerto contra el tumor
 - Suprimir ciclosporina
 - Infusión de linfocitos del donante^{30, 31, 32} ± IFN, ± Il-2
 - Asociación de la reducción de ciclosporina y selección CD34 (Profilaxis EICH y efecto ICT adaptado)
 - Inmunización del donante frente a linfoma o leucemia^{33, 34}
 - Generación "ex vivo" de clones antileucémicos³⁵
 - Segundo trasplante

dimiento, reducción de la toxicidad producida por el tratamiento de acondicionamiento y por la EICH, amplificar el efecto ICT así como la búsqueda de otras fuentes de donación para el trasplante. Ello debería conducir a una mayor extensión en la aplicación de este procedimiento, tanto por unos mayores recursos en la obtención de donantes, como en su aplicación en edades más avanzadas. En la tabla 2 se recogen las estrategias que pueden permitir la aplicación de estos criterios en la clínica del trasplante de células primitivas hematopoyéticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Mavroudis D, Barret J. The graft-versus-leukemia effect. *Current opinion in Hemat* 1996; 3: 423-429.
2. Champlin R. Optimizing the composition of bone marrow for allogeneic transplantation. *J Hemathoter* 1995; 4: 53-60.
3. Den Haan JMM, Sherman EN, Blokland E, et al. Identification of a graft versus host disease associated human minor histocompatibility antigen. *Science* 1995; 268: 1476-1480.
4. Ferrara JLM, Cooke KR, Pan L, Krenger W. The immunopathophysiology of acute graft versus host disease. *Stem Cells* 1996; 14: 473-489.
5. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I, et al. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1996; 88: 4383-4389.
6. Truitt RL, Johnson BD. Principles of graft versus leukemia reactivity. *Biol Blood Marrow Transplant* 1995; 1: 61-68.
7. Albi N, Ruggeri L, Aversa E, et al. Natural killer (NK)-cell function and antileukemic activity of a large population of CD3+/CD8+ T cells expressing NK receptors for major histocompatibility complex class I after "three loci" HLA incompatible bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3993-4000.
8. Korngold R, Leighton C, Manser T. Graf-versus-myeloid

- responses following syngeneic and allogeneic bone marrow transplantation. **Transplantation** 1994; 15: 278-287.
9. Palathumpat S, Dejbakhsh-Jones S, Strober S. The role of purified CD8+ T cells in graft-versus-leukemia activity and engraftment after allogeneic bone marrow transplantation. **Transplantation** 1995; 60: 355-361.
 10. Truitt RL, Atasoylu AA. Contribution of CD4+ and CD8+ T cells to graft-versus-disease and graft-versus-leukemia reactivity after transplantation of MHC compatible bone marrow. **Bone Marrow Transplant** 1991; 8: 51-58.
 11. Barrett J, Malkovska V. The graft-versus-leukemia effect. **Current Opinion in Oncol** 1996; 8: 89-95.
 12. Körbling M. Peripheral blood stem cells: A novel source for allogeneic transplantation. **The Oncologist** 1997; 2: 104-113.
 13. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. **Blood** 1997;
 14. Goulmy E, Schipper R, Pool J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. **N Engl J Med** 1996; 334: 281-285.
 15. Fay JW, Wingard JR, Antin JH, et al. FK506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. **Blood** 1996; 87: 3514-3519.
 16. Devine SM, Geller RB, Lin LB, et al. The outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using tacrolimus (FK506) and low dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis. **Biol Blood Marrow Transplant** 1997; 3: 25-33.
 17. Hervé P, Flesch M, Tiberghien P, et al. Phase I-II trial of a monoclonal anti-tumor necrosis factor α antibody for the treatment of refractory severe acute graft-versus-host disease. **Blood** 1992; 79: 3362-3368.
 18. Holler E, Kolb HJ, Mittermüller J, et al. Modulation of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation by tumor necrosis factor α (TNF α) release in the course of pretransplant conditioning: role of conditioning regimens and prophylactic application of a monoclonal antibody neutralizing human TNF α (MAK195F). **Blood** 1995; 86: 890-899.
 19. Anasetti C, Hansen JA, Waldmann Th, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with humanized anti-Tac: an antibody that binds to the interleukin 2 receptor. **Blood** 1994; 84: 1320-1327.
 20. Urbano-Ispizua A, Rozman C, Martínez C, et al. Rapid engraftment without significant graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of CD34 selected cells from peripheral blood. **Blood** 1997; 89: 3967-3973.
 21. Naparstek E, Or R, Nagler A, et al. T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia using Campath-1 antibodies and posttransplant administration of donor's peripheral blood lymphocytes for prevention of relapse. **Br J Haematol** 1995; 89: 506-515.
 22. Barrett AJ. Strategies to enhance the graft-versus-malignancy effect in allogeneic marrow transplant. **Ann N I Acad Sci** 1995; 770: 203-213.
 23. Champlin R, Ho W, Gajewski J, et al. Selective depletion of CD8+ T lymphocytes for prevention of graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood** 1990; 76: 418-423.
 24. Soiffer RJ, Murray Ch, Mauch P, et al. Prevention of graft-versus-host disease by selective depletion of CD6- positive T lymphocytes from donor bone marrow. **J Clin Oncol** 1992; 10: 1191-1200.
 25. Cavazzana-Calvo M, Stephan J, Samacki S, et al. Attenuation of graft-versus-host disease and graft rejection by ex vivo immunotoxin elimination of alloreactive T cells in an H-2 haplotype disparate mouse combination. **Blood** 1994; 83: 288-298.
 26. Blazar B, Taylor P, Panoskatsis-Mortari A, et al. Coblockade of the LFA1: ICAM and CD28/CTLA4: B7 pathways is a highly effective means of preventing acute lethal graft-versus-host disease induced by fully major histocompatibility complex-disparate donor grafts. **Blood** 1995; 85: 2607-2618.
 27. Gribben J, Guinan E, Boussiotis V, et al. Complete blockade of B7 family mediated costimulation is necessary to induce human alloantigen-specific anergy: A method to ameliorate graft-versus-host disease and extend the donor pool. **Blood** 1996; 87: 4887-4893.
 28. Tiberghien P, Reynolds C, Keller J, et al. Ganciclovir treatment of herpes simplex thymidine kinase-transduced primary T lymphocytes: an approach for specific in vivo donor T-cell depletion after bone marrow transplantation?. **Blood** 1994; 84: 1333-1341.
 29. bonini Ch, Ferrari G, Verzeletti S, et al. HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. **Science** 1997; 276: 1719-1724.
 30. Kolb H, Schattenberg A, Goldman J, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. **Blood** 1995; 86: 2041-2050.
 31. Giralt S, Hester J, Huh Y, et al. CD8-depleted donor lymphocyte infusion as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood** 1995; 86: 4337-4343.
 32. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donors lymphocytes to treat Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. **N Engl J Med** 1994; 330: 1185-1191.
 33. Kwak L, Pannington R, Longo D. Active immunization of murine allogeneic bone marrow transplant donors with B-cell tumor-derived idiotype: a strategy for enhancing the specific antitumor effect of marrow grafts. **Blood** 1996; 87: 3053-3060.
 34. Kwak L, Taub D, Duffey P, et al. Transfer of myeloma idiotype-specific immunity from an actively immunised marrow donor. **Lancet** 1995; 345: 1016-1020.
 35. Rooney C, Smith C, Loftin S, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr virus related lymphoproliferation. **Lancet** 1995; 345: 9-13.