

Efecto de injerto contra tumor

María Dolores Caballero-Barrigón,* Lucía López-Corral,* Mónica Cabrero-Calvo*

El trasplante alogénico es un procedimiento curativo en gran número de enfermedades oncohematológicas y no oncológicas.¹ En el trasplante con acondicionamiento mieloablativo el poder curativo descansa sobre las altas dosis de quimiorradioterapia, mientras que en el trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, en la actualidad utilizado en la mitad de los pacientes tratados con trasplante alogénico, el efecto benéfico es fundamentalmente inmunológico, lo que se conoce como efecto injerto contra tumor. El efecto injerto contra tumor está unido al efecto injerto contra huésped, principal responsable de la morbilidad y mortalidad asociadas con este procedimiento terapéutico. En trasplantes alogénicos de donante de antígenos leucocitarios humanos idénticos con acondicionamiento mieloablativo, el efecto injerto contra huésped crónico y el efecto injerto contra huésped agudo grado I se asocian con menor tasa de recaídas.² Sin embargo, el mayor grado de efecto injerto contra huésped agudo no disminuye el riesgo de recaída, lo que sugiere que el efecto injerto contra tumor no es un fenómeno de dosis y respuesta y que quizás el tratamiento inmunosupresor

necesario para controlar el efecto injerto contra huésped agudo elimina el efecto injerto contra tumor.³ La disparidad en antígenos lucocitarios humanos o la utilización de progenitores de donante no emparentado tampoco se asocian con menor riesgo de recaída, aunque esto puede deberse al mayor riesgo de recaída de estos pacientes o a la utilización de mayor inmunosupresión para evitar el efecto injerto contra huésped.⁴

Recientemente, los grupos de Seattle y Minnesota reportaron menor riesgo de recaída tras la infusión de dos unidades de cordón umbilical; hecho no relacionado con la disparidad de antígenos lucocitarios humanos.⁵ En trasplantes haploidéntico y no emparentado en pacientes con leucemia mieloide aguda, la alorreactividad KIR, y no la alorreactividad T, se asocian con menor incidencia de recaída.^{6,7} La mayor parte de estos análisis se han realizado en pacientes que recibieron acondicionamientos mieloablativos. Tras del acondicionamiento de intensidad reducida en leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica y linfomas, también el efecto injerto contra huésped crónico se asocia con menor riesgo de recaídas y mayor supervivencia.⁸⁻¹¹ Los principales responsables de ambos efectos son los linfocitos T. Para evitar los efectos nocivos del efecto injerto contra huésped se administran fármacos inmunosupresores que inhiben el efecto injerto contra tumor; a veces la ventana entre ambos es estrecha y desconocida. El sueño de todos los médicos dedicados al trasplante alogénico hematopoyético es evitar el efecto injerto contra huésped y mantener el efecto injerto contra tumor.

Las primeras observaciones de efecto injerto contra tumor fueron las respuestas de algunos pacientes luego de eliminar la inmunosupresión en quienes tuvieron recaída postrasplante alogénico y padecían leucemia mieloide crónica.²

* Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, IBMCC (USAL-CSIC). Salamanca, España.

Correspondencia: Dra. María Dolores Caballero Barrigón. Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL). Paseo San Vicente, 58-182. Salamanca 37007, España. Correo electrónico: cabarri@usal.es
Recibido: abril 2012. Aceptado: junio 2012.

Este artículo debe citarse como: Caballero-Barrigón MD, López-Corral L, Cabrero-Calvo M. Efecto de injerto contra tumor. Rev Hematol Mex 2012;13(3):89-93.

Biología del efecto injerto contra tumor

Si bien el efecto injerto contra tumor se atribuye, fundamentalmente, a los linfocitos T, su biología no se conoce bien. Existen múltiples interacciones entre distintos tipos celulares, anticuerpos y citocinas.¹ Además de los linfocitos T, las células *natural killer* alorreactivas y las dendríticas o presentadoras de antígenos son fundamentales. El efecto injerto contra tumor en el trasplante haploidéntico, al menos en leucemia mieloide aguda, puede ser óptimo si las células *natural killer* del donante expresan determinados genes ligados al receptor de las inmunoglobulinas de las células *natural killer* (KIR).^{6,7}

Estos procesos implican diferentes poblaciones celulares y diferentes citocinas y aloantígenos. Los aloantígenos necesarios para el efecto injerto contra huésped pueden proveerlos las células presentadoras de antígenos del huésped, mientras que los antígenos tumorales necesarios para el efecto injerto contra tumor pueden aportarlos las células presentadoras de antígenos del huésped o del donante.¹⁰ Esta diferencia podría ayudarnos a separar ambos efectos: eliminar las células presentadoras de antígeno del huésped y mantener las del donante para eliminar el efecto injerto contra huésped y preservar el efecto injerto contra tumor.

Además de las respuestas directas e indirectas mediadas por células, en algunas circunstancias las respuestas son mediadas por anticuerpos.¹³ Se han identificado anticuerpos contra dianas tumorales en enfermedades como: leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda tras trasplante o luego de infusión de linfocitos del donante.

La inducción del efecto injerto contra tumor no sólo depende del tipo de tumor y de la expresión antigénica, sino de la compleja interacción de citocinas, múltiples células efectoras y anticuerpos. El mecanismo efector puede ser diferente, dependiendo de la intensidad del régimen de acondicionamiento, de la existencia o ausencia de depleción de linfocitos T, etcétera.

Efecto injerto contra tumor en el tratamiento de la recaída tras el trasplante alogénico. Infusión de linfocitos del donante

Cuando los pacientes recaen después de un trasplante alogénico con acondicionamiento mieloablutivo o de intensidad reducida se plantea la posibilidad de provocar

efecto injerto contra tumor. En principio, su eficacia es similar, independientemente de la intensidad del acondicionamiento. Cuando la recaída es temprana, parece lógico pensar que no ha habido tiempo para el efecto injerto contra tumor y debe eliminarse la inmunosupresión y, de no haber efecto injerto contra huésped, infundir linfocitos del donante. Sin embargo, cuando la recaída es más tardía, debe asumirse que el efecto injerto contra tumor ha fracasado, sobre todo si el enfermo tiene efecto injerto contra huésped. En estas circunstancias ha de plantearse la aplicación de terapias alternativas. En particular, si el acondicionamiento ha sido de intensidad reducida, debe considerarse la administración de quimioterapia. Las complicaciones de infusión de linfocitos del donante son el fallo del injerto y la aparición del efecto injerto contra huésped no controlable.

Por lo que se refiere a la efectividad, en general, será más efectivo en enfermedades de curso indolente (leucemia mieloide crónica, linfomas indolentes) y cuando la recaída no es franca (ausencia de grandes masas en linfomas, franca recaída en médula ósea en leucemias agudas). En leucemias agudas debe actuarse de inmediato al surgir o persistir enfermedad mínima residual tras trasplante.^{14,15}

Leucemia mieloide crónica

El paradigma de efecto injerto contra tumor luego de la infusión de linfocitos del donante es la leucemia mieloide crónica: la infusión progresiva de linfocitos T del donante en diferentes momentos y en cantidad ascendente induce respuestas prolongadas en más de 80% de los pacientes, con recaída después del trasplante en leucemia mieloide crónica.¹⁶ La mayoría de estos pacientes no desarrollan efecto injerto contra huésped, lo que demuestra la separación entre el efecto injerto contra huésped y el efecto injerto contra tumor. La infusión no escalada de linfocitos del donante tiene riesgo de efecto injerto contra huésped. Por esta razón, y por la eficacia en recaída de los nuevos inhibidores de tirosina cinasa, se utiliza poco la infusión de linfocitos del donante en leucemia mieloide crónica.

Leucemia mieloide aguda

En pacientes con leucemia mieloide aguda, que recaen después del trasplante alogénico, además de suspender la inmunosupresión para provocar el fenómeno de efecto

injerto contra tumor, se infunden linfocitos o células progenitoras de sangre periférica estimuladas con G-CSF (CPSP). Se desconoce cuál es la mejor estrategia. De acuerdo con un estudio reciente del European Group for Blood and Marrow Transplantation,¹⁷ los resultados son mejores si el paciente está en remisión antes de la infusión de linfocitos del donante y si la recaída es tardía, por lo que parece lógico administrar quimioterapia previa. En dicho estudio, los pacientes con cariotipo favorable que recibieron infusión de linfocitos del donante en remisión tuvieron probabilidad de supervivencia a los dos años de 56% frente a sólo 15% en los que tenían enfermedad activa.

Leucemia linfoide aguda

Aunque es posible inducir efecto injerto contra tumor en pacientes con leucemia linfoide aguda, la mayoría de los pacientes no reaccionan positivamente a la infusión de linfocitos del donante (respuestas reportadas entre 0 y 20% con supervivencia alrededor de 15%).¹⁸

Mieloma múltiple

La tasa de respuestas posteriores a la infusión de linfocitos del donante en pacientes con mieloma múltiple alcanza 45%, o incluso 25% de respuestas completas, aunque la mayor parte de corta duración.¹⁷ Se han observado respuestas a dosis de $1 \times 10^7/\text{kg}$. La administración temprana parece ser más eficaz. En la actualidad se está probando la utilidad del uso concomitante de inmunomoduladores, como la talidomida o la lenalidomida.¹⁹ La utilización adicional de bortezomib es atractiva debido a su efecto inhibidor de células alorreactivas y antitumoral, que separaría el efecto injerto contra tumor del efecto injerto contra huésped.²⁰

Linfomas

La baja tasa de recaídas postrasplante alogénico, en comparación con el trasplante autólogo en el linfoma folicular, la mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con linfoma del manto⁹ o con linfoma Hodgkin²¹ con efecto injerto contra huésped crónico demuestran que hay efecto injerto contra tumor en los linfomas indolentes.¹⁰ Los pacientes que reciben progenitores con pérdida de células T tienen mayor riesgo de recaída (44% en la serie de Morris en pacientes que reciben alemtuzumab, frente a menos de 10% cuando no se recurre a pérdida T).²²⁻²⁴

Por lo que se refiere a la eficacia de la infusión de linfocitos del donante, los datos son escasos y la experiencia ha sido con pocos pacientes en la mayor parte de las series; las respuestas varían entre 53 y 85% cuando la infusión de linfocitos del donante se realiza en pacientes que han recibido productos “deplecionados” de células T, y las respuestas son inferiores cuando no se induce la pérdida de linfocitos T.

En cuanto a la eficacia de la infusión de linfocitos del donante en el linfoma de Hodgkin, en una serie del European Group for Blood and Marrow Transplantation de 92 pacientes, de los que 20 recibieron infusión de linfocitos del donante, a pesar de que 50% respondieron, todos recayeron más tarde.²¹

Nuevas estrategias para incrementar el efecto injerto contra tumor

La inducción de efecto injerto contra tumor para tratar la recaída con infusión de linfocitos del donante sigue al efecto injerto contra huésped en muchos casos, sobre todo cuando la recaída es temprana, quizás debido a la proximidad con las primeras fases del trasplante, cuando hay una gran liberación de citocinas.

Se requieren estrategias para mejorar este método de inducción de efecto injerto contra tumor.²⁵

Estrategias para disminuir la toxicidad: *a)* utilización de infusión de linfocitos del donante profiláctica a dosis escaladas en pacientes que reciben producto con depleción T; pueden infundirse linfocitos T totales o subpoblaciones, como linfocitos CD4+, T reguladores, Th-2, etcétera. *b)* Inactivación de células T alorreactivas (a través de genes suicidas, fotoinactivación, quimioterapia, etcétera).

Estrategias para aumentar la efectividad: *a)* expansión *ex vivo* y coestimulación; *b)* combinación de quimioterapia o agentes biológicos y de infusión de linfocitos del donante; *c)* activación de las células T del donante para inhibir reguladores negativos.

Estrategias para aumentar la especificidad de la terapia celular: *a)* generación de células tumor-específicas; *b)* producción de otras células accesorias como células *natural killer* o células dendríticas; *c)* manipulación de células presentadoras de antígenos para disminuir la toxicidad o aumentar la eficacia; *d)* fabricación de vacunas tumor-específicas; *e)* producción de células T específicas contra antígenos menores de histocompatibilidad; *f)* modificación genética de linfocitos T.

En resumen, el trasplante alogénico tiene gran potencial curativo, debido en gran parte a su efecto inmunológico. A esto se le llama efecto injerto contra tumor. En su eficiencia influyen la situación de la enfermedad al trasplante, el tipo de enfermedad y la manipulación o no del producto infundido. Por desgracia, su aparición va en muchos casos unida a la del efecto injerto contra huésped. Para mejorar el efecto injerto contra tumor es necesario mayor conocimiento de las poblaciones celulares y de las citocinas implicadas en este proceso inmunológico. El sueño de todo hematólogo dedicado al trasplante hematopoyético es desencadenar el efecto injerto contra tumor sin el efecto injerto contra huésped.

REFERENCIAS

- Horowitz M, Gale R, Sondel P, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-562.
- Weiden PL, Sullivan KM, Flounoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-1533.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97:855-864.
- Ringden O, Pavletic SZ, Anasetti C, Barrett AJ, Wang T, Wang D, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3110-3118.
- Verneris MR, Brunstein CG, Barker J, MacMillan ML, DeFor T, McKenna DH, et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood* 2009;114:4293-4299.
- Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell allo-reactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-2100.
- Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, Saeteurn K, Klein J, Le CT et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2009;113:726-732.
- Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martín J, Ferra C, Nieto JB y col. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol* 2008;26:577-584.
- Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-4920.
- Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after non-myeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008;111:5530.
- Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Chauncey T, Stuart MJ, Maziarz RT et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:3535-3542.
- Anderson BE, McNiff JM, Jain D, Blazar BR, Shlomchik WD, Shlomchik MJ. Distinct roles for donor- and host-derived antigen-presenting cells and costimulatory molecules in murine chronic graft-versus-host disease: requirements depend on target organ. *Blood* 2005; 105:2227-2234.
- Miller JS, Warren EH, van den Brink MR, Ritz J, Shlomchik WD, Murphy WJ et al. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the hCommittee on the Biology Underlying Recurrence of Malignant Disease following Allogeneic HSCT: Graft-versus-Tumor/Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:565-586.
- Billiau AD, Fevery S, Rutgeerts O, Landuyt W, Waer M. Crucial role of timing of donor lymphocyte infusion in generating dissociated graft versus- host and graft-versus-leukemia responses in mice receiving allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;100(5):1894-1902.
- Kernan NA, Collins NH, Juliano L, Cartagena T, Dupont B, O'Reilly RJ. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood* 1986;68:770-773.
- Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, Boulad F et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86:1261-1268.
- Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol* 2007;25:4938-4945.
- Collins RH Jr, Goldstein S, Giralt S, Levine J, Porter D, Drobyski W et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:511-516.
- Kröger N, Shimoni A, Zaghrivnaja M, Ayuk F, Liozov M, Schieder H et al. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2004;104:3361-3363.
- Sun K, Welniak LA, Panoskaltsis-Mortari A, O'Shaughnessy MJ, Liu H, Barao I et al. Inhibition of acute graft-versus-host disease with retention of graft-versus tumor effects by the proteasome inhibitor bortezomib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8120-8125.

21. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, Korbling M, Alousi A, Hosing C, et al. Mature results of the M.D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009 Apr 30;113:4144-4152.
22. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310-317.
23. Emma Morris, Kirsty Thomson, Charles Craddock, Prem Mahendra, Donald Milligan, Gordon Cook, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;104:3865-3871.
24. Piñana JL, Martino R, Gayoso J, Sureda A, de la Serna J, Díez-Martín JL, et al. Reduced intensity conditioning HLA identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: long-term follow-up from two prospective multicenter trials. *Haematologica* 2010;95:1176-1182.
25. Porter DL, Alyea EP, Antin JH, DeLima M, Estey E, Falkenburg JH, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention and treatment of relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1467-1503.