

Primera versión: 3 de mayo de 2006  
 Versión definitiva: 14 de julio de 2006  
 Aceptado: 18 de julio de 2006

Elizabeth  
 Sánchez-Valle,  
 Enrique  
 Gómez-Morales

# Trasplantes haploidénticos

## RESUMEN

Los trasplantes haploidénticos, es decir donde el donador es compatible con el receptor sólo en un haplotipo HLA, constituyen una alternativa para los pacientes que carecen de un donante emparentado o no emparentado con una compatibilidad aceptable. Las ventajas son la disponibilidad inmediata del donante, no hay restricción étnica, los donantes pueden ser múltiples y pueden seleccionarse por sexo, edad y seropositividad al virus citomegálico. Hay acceso opcional para extracción de células hematopoyéticas, si se desea manipulación inmunológica posterior al trasplante. Los problemas principales asociados al procedimiento son la enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH) de grado grave, el rechazo del injerto, la reconstitución inmune retrasada que predispone a infecciones y la generación escasa del efecto injerto contra leucemia. Se necesitan ensayos clínicos prospectivos y aleatorios para definir su utilidad con respecto a trasplantes de donador no emparentado y de trasplantes de sangre de cordón umbilical.

## SUMMARY

Haploidentical stem cell transplantation is now a viable option for those patients who do not have an HLA compatible sibling or fully matched unrelated donor. Since most patients have at least one haploidentical relative who could serve as a donor, this is immediately available and such availability does not depend on racial or ethnic group. Graft rejection, severe graft *versus* host disease, post-transplant infectious complications and leukaemia relapse remain the most important complications in the haploidentical setting. Recent modifications and new technological developments have led to more encouraging clinical results. Advances in this method will increase the availability of hematopoietic-cell transplantation as a curative therapy for acute leukaemia. The relative merits of a haploidentical SCT *versus* mismatched unrelated bone marrow or cord blood donation need to be assessed in prospective, randomized clinical trials.

Médicos Adscritos a la  
 Unidad de Trasplante de  
 Células

Hematopoyéticas,  
 Servicio de Hematología,  
 Hospital de  
 Especialidades, Centro  
 Médico Nacional Siglo  
 XXI, Instituto Mexicano  
 del Seguro Social

Comunicación con:  
 Elizabeth Sánchez-Valle  
 Tel: 1041 3261  
 Fax: 5574 6959  
 Dirección electrónica:  
 elisanva@prodigy.net.mx

Los antecedentes de los trasplantes haploidénticos (THI) son experimentos en un modelo de ratón ( $C57BL/6 \geq C3H/Hej$ ) que demuestran que las barreras de la histocompatibilidad pueden vencerse por infusión de médulas con gran número de progenitores hematopoyéticos a las que se les han sustraído las células T, a animales sometidos a irradiación subletal (6.5 Gy) lo cual lleva a un quimerismo completo a partir del donador.<sup>1</sup> Aplicando estos resultados de animales a pacientes, porcentajes altos de injerto se observaron en receptores de injertos parcialmente incompatibles que contenían un gran número de células CD34+, pero con sustracción de las células T.

Para pacientes con leucemia aguda de alto riesgo quienes carecen de un donador idéntico en el sistema HLA, existe una posibilidad a partir

de un miembro familiar quien comparte un haplotipo con el paciente; esta situación se denomina incompatibilidad en un haplotipo completo, o bien, un haplotipo idéntico con incompatibilidad en tres loci.<sup>2</sup>

Las ventajas logísticas de los trasplantes haploidénticos es que existe disponibilidad inmediata del donante, no hay restricciones de raza o étnicas, los donantes son múltiples y puede seleccionarse por sexo, edad y seropositividad al virus citomegálico. Por ser el donante un miembro familiar, hay acceso opcional para extracción de células hematopoyéticas (CH) si se desea manipulación inmunológica posterior al trasplante y adicionalmente se disminuyen costos iniciales tales como no erogación por almacenamiento de las células hematopoyéticas, por búsqueda en bancos de donadores voluntarios

## Palabras clave:

- ✓ trasplantes haploidénticos
- ✓ HLA
- ✓ EICH
- ✓ células CD34+
- ✓ células asesinas naturales

## Key words:

- ✓ haploidentical stem cell transplantation
- ✓ HLA
- ✓ GRAFT *versus* host disease
- ✓ CD34+
- ✓ natural killer cells

o por tipificación adicional de HLA. Las desventajas principales son que la experiencia clínica con estos trasplantes es limitada y, como generalmente en este tipo de procedimiento se incluyen pacientes de riesgo alto, las comparaciones con otras modalidades terapéuticas de trasplante son difíciles. Otra limitante adicional es que este tipo de trasplante sólo puede realizarse en centros que tengan acceso a selección positiva de células CD34+ y/o selección negativa de células T.<sup>3,4</sup>

Durante las dos últimas décadas se han realizado trasplantes haploidénticos con porcentajes variables de éxito y actualmente, con modificaciones recientes y la incorporación de nuevos avances tecnológicos, se han logrado resultados más alentadores, constituyendo una alternativa aceptable a la de un trasplante de donador no emparentado compatible. La supervivencia dependerá de la edad, enfermedad y actividad de la enfermedad al tiempo del trasplante. Los mejores porcentajes de supervivencia en las series más grandes de adultos con leucemia aguda en remisión completa son 55 % para leucemia mieloide aguda y 28 % para leucemia linfocítica aguda. Los porcentajes mejores en niños son 47 % para leucemia aguda y 87 % para enfermedad no maligna.<sup>5,6</sup>

Los problemas principales asociados al procedimiento son la enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH) de grado grave, el rechazo del injerto, la reconstitución inmune retrasada y la generación escasa del efecto injerto contra leucemia.<sup>2,3</sup>

Los métodos para prevenir la EICH de grado grave están encaminados a alterar las capacidades inmunológicas del injerto, por remoción de un gran número de células T, o bien supresión de la función de dichas células a pesar de su especificidad inmunológica. La infusión de células T CD3+ por debajo de una cifra umbral de  $1\text{-}5 \times 10^4/\text{kg}$  es comúnmente suficiente para prevenir el desarrollo de la EICH.<sup>7</sup> En una revisión reciente, Rowe y Lazarus proponen que las soluciones potenciales para este problema son supresión inmunológica máxima en las células del donante, la sustracción de células T y el bloqueo de B7:CD28 que impide la coestimulación de células T y puede inducir anergia a los aloantígenos del receptor con un riesgo relativamente bajo de EICH.<sup>2,9</sup>

El fracaso del injerto parece deberse a regímenes de acondicionamiento que no son lo suficientemente inmunosupresores y fallan para erradicar a los linfocitos T citotóxicos en los receptores que conduce a falla de injerto. Uno de los aspectos más difíciles del trasplante haploidéntico es el balance necesario del grado de mieloablación e inmunosupresión que está íntimamente relacionada con la toxicidad asociada al régimen de acondicionamiento. Lo anterior ha conducido a una cuidadosa aplicación secuencial de fármacos mieloablativos y de los fármacos inmunosupresores, evitando que dichas sustancias sean administradas en forma simultánea, reduciendo morbilidad y mortalidad.<sup>6</sup> La infusión de "megadosis" de células CD34+ parece ser el principal factor para inducción de tolerancia; así, dosis de  $10 \times 10^6$  células CD34+ /kg, con sustracción de células T, puede garantizar injerto exitoso sin EICH intratable.<sup>7</sup>

El retraso en la reconstitución inmunológica es debido a varios mecanismos, tales como déficit profundo de linfocitos T y B asociado con la selección de células CD34, uso de globulina antitimocito humano en el régimen de acondicionamiento que impide la expansión de estas células residuales, el grado de incompatibilidad HLA entre el huésped y el donador, así como la escasa función del timo en adultos comparado con los niños en quienes la recuperación inmune es más rápida. Esta recuperación inmune lenta pone al paciente en riesgo alto para infecciones virales, por hongos u otros microorganismos oportunistas. El efecto es evidente aun cuando el injerto haya ocurrido en tiempo adecuado y la EICH no exista o esté bien controlada. Este problema es la causa más importante de mortalidad en adultos, la cual es tan alta como 40 % durante los primeros meses e incluso años postrasplante.<sup>2,9</sup> Las posibles soluciones desafortunadamente no están disponibles en la clínica en forma rutinaria, o bien, están en etapa de diseño experimental, tales como la transferencia de clones de células T específicas, por ejemplo linfocitos T del donante con reactividad específica para antígenos del virus citomegalovirus y el uso de linfocitos T citotóxicos no alorreactivos.<sup>10</sup>

La sustracción de las células T lleva un alto riesgo de recaída leucémica debido principal-

mente a que anula el efecto injerto contra leucemia. Sin embargo, en los últimos años se ha vuelto evidente, únicamente en los trasplantes con incompatibilidad en el HLA, que existe el efecto injerto contra leucemia no mediado por células T, y que éste depende de la reactividad de las células *natural killer* o asesinas naturales del donante. A causa de la incompatibilidad, los receptores con frecuencia no expresan los alelos de antígenos HLA clase I, los cuales son reconocidos por los KIR (*killer inhibitory receptors*), que generan señales inhibitorias para bloquear la activación de lisis por células asesinas naturales, al no existir ese reconocimiento se genera la emergencia de clonas de células asesinas naturales derivadas de las células trasplantadas que matan linfocitos y células leucémicas del receptor.<sup>11,12</sup>

En conclusión, el trasplante haploidéntico es ahora una opción viable para aquellos pacientes que no tienen un donador emparentado o un donador no emparentado con una compatibilidad aceptable. Los avances tecnológicos han permitido vencer a los problemas históricos de falla de injerto y enfermedad del injerto en contra del hospedero grave. Los problemas más importantes que se asocian a este tipo de trasplante son complicaciones infecciosas postrasplante y recaída leucémica. Se necesitan ensayos clínicos prospectivos y aleatorios para definir su utilidad con respecto a trasplantes de donador no emparentado y de trasplantes de sangre de cordón umbilical.

## Referencias

1. Bachar-Lusting E, Rachamim N, LiHW, Lan F, Reisner Y. Megadose of T cell-depleted bone marrow overcomes MHC barriers in sublethally irradiated mice. *Nat Med* 1995; 1: 1268.
2. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzatti F, et al. Treatment of high-risk acute leukaemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *New Engl J Med* 1998; 339: 1186-1193.
3. Rowe JM, Lazarus HM. Genetically haploidentical stem cell transplantation for acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 669-676.
4. Ringhoffer M, Wiesneth M, von Harsdorf S, Schlenk RF, Schmitt A, Reinhardt P et al. CD34+ cell selection of peripheral blood progenitor cells using the CliniMACS device for allogeneic transplantation: clinical results in 102 patients. *Br J Haematol* 2004; 126: 527-535.
5. Aversa F. New forms of transplantation: haploidentical transplants. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28 (suppl 1): S16-S17.
6. Aversa F, Berneman ZN, Locatelli F, Martinelli MF, Reisner Y, Tabilio A et al. Fourth international workshop on haploidentical transplants, Naples, Italy, July 8-10, 2004. *Blood Cells Molec Dis* 2004; 33: 159-175.
7. Reisner Y, Martinelli MF. Tolerance induction by "megadose" transplants of CD34+ stem cells: a new option for leukaemia patients without an HLA-matched donor. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 536-541.
8. Guinan E. Costimulatory blockade as a mechanism of inducing tolerance in the allograft setting. *Educational Book of American Society of Hematology*; 1999. p. 383-338.
9. Veys P. The role of haploidentical stem cell transplantation in the management of children with hematological disorders. *Br J Haematol* 2003; 123: 193-206.
10. Riddell SR, Greenberg PD. Adoptive immunotherapy with antigen-specific T cells. En: Thomas ED, Blume KJ, Forman SJ (eds). *Hematopoietic Cell Transplantation*. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 327-341.
11. Ruggeri L, Capanni M, Casucci M, Volpi I, Tosti A, Perruccio K et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1999; 94: 333-339.
12. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002; 295: 2097-2100.  

**Elizabeth  
Sánchez-Valle et al.  
Trasplantes  
haploidénticos**