

Recomendaciones y estrategias internacionales para optimizar las búsquedas para el trasplante de no emparentado

Clara Gorodezky*

Departamento de Inmunología e Inmunogenética, Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica, SSA, México D. F., México

RESUMEN

Desde la creación de Bone Marrow Donors Worldwide y World Marrow Donors Association (BMDW y WMDA) en 1970, la preocupación central en la red virtual de BMDW ha sido, además de incorporar millones de donadores altruistas, mantener el control de calidad y crear estándares internacionales para seleccionar a las parejas donante-receptor para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPHs) con unidades de no emparentado, en forma óptima y ejercer en todos los registros, criterios universales de selección, seguimiento del injerto, de los donadores y de los pacientes, así como contar con laboratorios especializados acreditados internacionalmente y mantener también registros que se acrediten por BMDW.

Palabras clave:

Células progenitoras hematopoyéticas, trasplante, antígenos de histocompatibilidad, HLA

SUMMARY

Since the inception of Bone Marrow Donors Worldwide and the World Marrow Donors Association (BMDW and WMDA) in 1970, the central concern in the virtual network of the BMDW has been, in addition to having incorporated millions of altruistic donors, to 1) maintain quality control standards and create international standards to select donor/recipient pairs for transplantation of hematopoietic progenitor cells with unrelated persons, 2) exercise universal selection criteria, 3) monitor grafts from donors and patients with internationally accredited specialized laboratories and 4) maintain records that are accredited by the BMDW.

Key words:

Hematopoietic progenitor cells, transplantation, histocompatibility antigens, human leukocyte antigen

Introducción

Actualmente existen agrupados en BMDW, 60 registros en 44 países, incluyendo a nuestro DONORMO-Registro Mexicano de Donadores Altruistas de Médula Ósea, y 42 bancos públicos de cordón umbilical, en 26 países incluyendo a nuestro BACECU-Banco Mexicano Altruista de Células de Cordón Umbilical (CU). La cifra de donadores y unidades de CU incorporadas a febrero de 2009 es de 12,931,197, de la que DONORMO contribuye con 11,500 y BACECU con 200.

¿Por qué la tipificación molecular de los alelos HLA?

El primer trasplante con donante no emparentado se efectuó en 1970 y a partir de entonces se han realizado 81,000 trasplantes incluyendo los realizados por DONORMO/BACECU, ya sea recibiendo unidades para nuestros pacientes o enviándolas para pacientes de otros países. Desde antes de la concepción de los registros se requería, sin duda, la compatibilidad en el Complejo HLA entre donante (D) y

receptor(R). La compatibilidad mínima aceptable se definía por subtipos serológicos de los loci HLA-A, B y DR (6 antígenos) y se requería compatibilidad de por lo menos 5/6. Este requerimiento ha ido cambiando con la evolución del conocimiento científico y tecnológico. En 2004, el nivel mínimo de compatibilidad era 5/6, pero determinado en alta resolución por métodos moleculares, lo que quiere decir que la compatibilidad debía ser en los loci A*, B* y DRB1*, definiendo los alelos en 4 dígitos. Como ejemplo, D y R podían tener una incompatibilidad en el sitio de reconocimiento del antígeno (SRA): A*0201, A*3102; B*0702, B*0704, DRB1*1501, DRB1*1506. EL SRA se halla en los exones 2 y 3 de los alelos Clase I y en el exon 2, de los Clase II. Los alelos que son idénticos en el SRA no tienen diferencias inmunológicas y las incompatibilidades en este nivel son aceptadas por la mayoría de los Centros de Trasplante (CT). En 2005 se agregó el requerimiento de la tipificación del locus HLA-C*. Los estudios más recientes han demostrado que el resultado del trasplante es mucho mejor si la compatibilidad se basa en la tipificación de 4 dígitos en los loci A*,B*,C*,

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Clara Gorodezky. INDRE. Inmunogenética, Fuente de la Acordada, Col. Tecamachalco, 52760 Huixquilucan, Edo. Méx. Ciudad de México. Tel: (55) 53414569, (55) 5342 7557. Correo electrónico: clarag@servidor.unam.mx

DRB1*, DQB1*, DPB1* y se busca también que sea al nivel de haplotipos.

Impacto del complejo HLA en la evolución del trasplante de CPHs

NMDP analizó retrospectivamente los datos de 3857 individuos trasplantados en los EUA y demostró que la mayor supervivencia en los pacientes, se asocia con una compatibilidad 8/8 (en A; B; C; DRB1). Una incompatibilidad correlaciona con mayor mortalidad (OR=1.38) y con supervivencia libre de enfermedad menor a largo plazo. Hay una tolerancia mayor a una incompatibilidad en los loci HLA-B o HLA-C, que aquellas para HLA-A o HLA-DRB1. Incompatibilidades en dos loci incrementan muy significativamente estos riesgos. Las incompatibilidades en HLA-DPB1 o en HLA-DQB1 y los factores del donante como la edad, sexo y género no tienen relación alguna con la supervivencia. Sin embargo, el resultado de análisis multi-variados, demostró que la edad del paciente, su grupo étnico, el estadio de la enfermedad y el status con respecto a la presencia o ausencia de CMV, fueron tan predictivos de la supervivencia a largo plazo como la compatibilidad con el donante. En conclusión, la compatibilidad en 4 dígitos de los loci HLA-A; B; C y DRB1 está claramente asociada con supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.^{1,2}

¿Por qué existen diferentes resultados en los distintos estudios?

Las razones son muy evidentes. 1. El tamaño de la muestra es muy variable en cada publicación. 2. Algunos informan resultados de estudios multicéntricos y otros, de estudios de un solo centro. 3. Las enfermedades seleccionadas y su estadio, no son uniformes. 4. La edad promedio de los pacientes es variable. 5. El grupo étnico de los pacientes difiere en cada estudio. 6. Los loci HLA y el nivel de resolución de los alelos que se toman en consideración para el análisis, difieren entre los estudios. 7. Los criterios de selección de compatibilidad son distintos de uno al otro. Sin embargo, los resultados muestran ciertos conceptos que ya son indudables:

- El riesgo de mortalidad está directamente relacionado con el grado de incompatibilidades.
- Las incompatibilidades HLA tienen un impacto mayor en pacientes con enfermedades de bajo riesgo (evolución benigna y trasplante hecho tempranamente).
- Incompatibilidades específicas pueden ser mejor toleradas por ciertos grupos étnicos, pero no por otros.

Análisis del impacto de las fuentes de CPH

Un estudio reciente de CIBMTR mostró que en adultos con leucemia y Sx. Mielodisplásico, hay un riesgo mayor de desarrollar EICH grados II a IV y EICH crónica si se utilizan CPHs obtenidas de sangre periférica movilizada (SP) de donante no emparentado, que si se emplean CPHs de médula ósea, sin ningún beneficio en la supervivencia post-trasplante. En cuanto al uso de CPHs de CU, en la actualidad, los análisis multicéntricos de NMDP, han mostrado que esta fuente es de gran utilidad para el tratamiento de la leucemia infantil.

Tomando como base lo ya señalado, NMDP y BMDW han emitido las recomendaciones siguientes para el trasplante con donante no emparentado.

Recomendaciones

Buscar compatibilidad en 8 alelos determinados molecularmente en 4 dígitos, es decir en alta resolución y evaluar la compatibilidad DQB1 y DPB1, retrospectivamente en estudios uniformes y multicéntricos.^{3,4}

Considerar factores no-HLA en el paciente, que incluyen: apareamiento D/R en la serología del CMV, pacientes masculinos o apareados para sexo, ausencia de anticuerpos anti-HLA, mientras los donantes son más jóvenes mejores resultados, compatibilidad ABO, mayor peso corporal del D y D/R del mismo grupo étnico.

Para los pacientes con anticuerpos anti-HLA y un donante con una incompatibilidad, se deberá evaluar cuidadosamente la especificidad del anticuerpo y demostrar que no es de reactividad cruzada contra el alelo incompatible, si éste existe.

El número de donantes potenciales que se seleccionen deberá individualizarse para cada paciente y deberán ser seleccionados por un experto en inmunogenética.

Si el paciente tiene haplotipos comunes, se podrá encontrar un D compatible en la primera búsqueda. Para pacientes con haplotipos menos frecuentes o poco comunes, deberá recurrirse al experto en inmunogenética para que use las mejores estrategias de búsqueda y de selección óptima de las incompatibilidades D/R, en el menor tiempo posible.

Cuando no hay otra posibilidad más que usar un donante parcialmente compatible, es necesario valorar la probabilidad de éxito con ese D en particular, *versus* el uso de otros donantes, como un padre o hermano parcialmente incompatible, evaluar el uso CPHs de CU no emparentado o terapias alternas al trasplante.

El estado clínico del paciente es crítico. Enfermedades de bajo riesgo, como las mielodisplasias de bajo riesgo o las inmunodeficiencias primarias que no sean SCID, evolucionan lentamente lo que permite esperar a encontrar al D óptimo. No obstante, pacientes con leucemias agudas pueden no poder esperar tiempos largos. Por ello, se debe considerar tanto la expectativa de vida en el paciente, como la posible calidad de vida postrasplante comparada con otras alternativas terapéuticas.

En pacientes en los que se pretende usar regímenes de intensidad reducida, NO son mejor toleradas las incompatibilidades HLA, de modo que se aplican los mismos criterios que para pacientes con regímenes mieloablativos.

La depleción de linfocitos T del producto que se infunde al paciente, NO parece ofrecer ninguna ventaja en la supervivencia del paciente, independientemente de que el D no emparentado sea totalmente compatible o no.

En cuanto a otros sistemas genéticos como los receptores de las células NK (genes KIR), se requiere mayor información para recomendar si se debe o no tomar en consideración la tipificación de genes KIR y considerar incompatibilidad en sus ligandos de HLA clase I o no, y si es mejor o no utilizar donantes no emparentados que tengan incompatibilidad en los alelos clase I que son los ligandos de los KIR. Por otro lado,

el impacto que tiene la inmunosupresión utilizada después del trasplante en la recuperación de células NK, puede afectar su reactividad en contra de las células tumorales, llevando a recaídas de las leucemias y otras enfermedades malignas hematológicas.⁵

Referencias

1. Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Müller C, Spellman S, et al. National Marrow Donor Program HLA Matching Guidelines for Unrelated Adult Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood. Marrow Transplant* 2008;14:45-53.
2. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, y col. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576-4583.
3. Cano P, Klitz W, Mack SJ, y col. Common and well documented HLA alleles: Report of the Ad-Hoc Committee of the American Society For Histocompatibility and Immunogenetics *Hum Immunol* 2007;68:392-417.
4. Eapen M, Logan BR, Confer DL, y col. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host-disease without improved survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1461-1468.
5. Kamani N, Spellman S, Hurley CK, y col. State of the art review: HLA matching and outcome of unrelated donor umbilical cord blood transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1-6.