

¿Inducción de la enfermedad injerto en contra del huésped para lograr la reacción injerto contra leucemia, en pacientes con leucemia?

Enrique Gómez-Morales*

Trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia celular, Centro Médico ABC, México, D. F., México

RESUMEN

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénico es un procedimiento con fines curativos. Para lograr este objetivo es necesario que se produzca el efecto injerto versus leucemia (IVL). Como principio, parece ser que este efecto benéfico IVL ocurre si existe la enfermedad injerto en contra del huésped (EICH). Debido a que la recurrencia leucémica ocurre en 60% de los trasplantes singénicos, en 50% de los trasplantes con depleción de células T, en 35 a 40% de los enfermos que no presentan EICH o bien ésta es subclínica, en 25% de los enfermos con EICH aguda (EICHa) y en 15% con EICH crónica (EICHc), el máximo beneficio se observa cuando la EICH aguda-crónica ocurren con un 5% de probabilidad de recurrencia.

Palabras clave:

Células hematopoyéticas, trasplante, enfermedad injerto en contra del huésped, leucemia, antígenos de histocompatibilidad, HLA

SUMMARY

Transplantation of hematopoietic cells is an allogeneic procedure for curative purposes. To achieve this goal it is necessary to produce the graft vs. leukemia (GVL) effect. In principle, it appears that this beneficial GVL effect occurs if there is graft vs. host disease (GVHD). Because leukemic recurrence occurs in 60% of syngeneic transplants, 50% of transplants with T-cell depletion, 35 to 40% of patients who do not exhibit GVHD or it is subclinical, 25% of patients with acute GVHD and 15% with chronic GVHD, the maximum benefit is observed when the acute/chronic GVHD occurs with a 5% chance of recurrence.

Key words:

Hematopoietic cells, transplant, graft vs. host disease, leukemia, histocompatibility antigens, HLA

Introducción

La EICH continúa provocando alta morbilidad y mortalidad en los trasplantes alogénicos independientemente del régimen de acondicionamiento mieloablativo o no mieloablativo y de la variedad del donante relacionado o no relacionado. La EICHa se presenta en 30% de los enfermos con un donador HLA compatible y suele superar el 60% cuando existe incompatibilidad en algún locus del sistema HLA. Las estrategias de prevención consisten, en estos casos, en aumentar el grado de inmunosupresión en el régimen de acondicionamiento y se ha recomendado sólo realizar trasplantes con 10 de 10 antígenos compatibles en el sistema HLA, debido a que el efecto benéfico IVL resulta ensombrecido por la mortalidad que acompaña a la EICHa en grado III a IV, superior a 50%. Posiblemente el beneficio real del efecto IVL ocurre en 30% de los enfermos con EICHa que continúan con EICHc y aquellos con EICHc de novo, que representa más del 50% de los enfermos trasplantados, en quienes la probabilidad de recurrencia leucémica es menor a 20%.^{1,2}

Por tanto, la recurrencia leucémica postrasplante es uno de los principales retos que enfrenta el grupo de trasplante, en este caso las variables biológicas a considerar para lograr una segunda remisión por inducción del efecto injerto contra leucémica son:

- Se ha documentado en estudios experimentales en modelos animales y en humanos con TCH que la falta de identidad inmunológica entre donador y receptor, suele ser responsable del efecto IVL que lleva a la erradicación tumoral.
- La clave de estas reacciones inmunológicas son las moléculas clase I y II de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), los cuales se expresan en la superficie celular y presentan péptidos reconocidos por las células T CD8 + y CD4 +. Las células T del donador pueden reaccionar contra los complejos péptido-HLA del receptor llevando a la EICH en piel, tracto gastrointestinal e hígado. Con menos frecuencia, las células T residuales del huésped reaccionan contra las células hematopoyéticas del donador, provocando rechazo del injerto. Así, la EICH se explica por el reconocimiento de antígenos de

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Enrique Gómez-Morales. Jefe de Trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia celular, Centro Médico ABC, Sur 136 No. 116, Col. Américas, 01120 México D. F., México, Tel: (55) 5230 8241, Fax. (55) 5230 8243. Correo electrónico gomenr@prodigy.net.mx

histocompatibilidad menor (AHm), reconocidos como péptidos polimórficos que son exhibidos por las moléculas HLA del receptor.

- Las células inmunes implicadas en el efecto IVL incluyen las células T CD4+, CD8+ y las células asesinas naturales (NK). Por tanto, entender el efecto IVL se debe enfocar a la identificación de moléculas blanco, reconocidas por las células T que puedan contribuir al efecto IVL en un trasplante HLA alogénico compatible y en el potencial uso de la transferencia de células T adoptivas específicas a los antígenos que son expresados por la leucemia, para aumentar el efecto IVL, sin provocar la reacción de EICH.^{3,4}

Proteínas asociadas a la leucemia. Las proteínas expresadas por células leucémicas han emergido como un blanco potencial para el efecto IVL, éstas incluyen proteínas no polimórficas que son sobreexpresadas o expresadas de manera aberrante en las células leucémicas, como consecuencia de una falta de regulación molecular. En algunos casos, estas proteínas parecen contribuir al fenotipo maligno y están ausentes o expresadas en muy bajos niveles sobre las células normales, lo que hace atractiva a estas moléculas como inmunoterapia blanco. Como ejemplo la expresión bcr-abl en LMC, RAR en LMA promielocítica y las proteínas del tumor de Wilms (WT1) y la proteína 3 de los granulocitos.^{5,6}

Antígenos de histocompatibilidad menor (AHm). En el TCH alogénico de donador compatible en el sistema HLA, las proteínas endógenas en las células del receptor que difieren de las células del donador, debido al polimorfismo genético, pueden mostrar péptidos unidos al HLA distintos. Éstos sirven como AHm para las células T del donador. El potencial para que estos AHm sean blancos para la respuesta IVL después de un TCH alogénico, se ha demostrado en modelos de ratón. También explica por qué varios AHm codificados por genes del cromosoma Y, que muestran niveles significativos de polimorfismo con su homólogo cromosoma X, son responsables de las reacciones inmunológicas en los trasplantes entre hombres y mujeres. Los AHm pueden ser expresados en tejido hematopoyético o no hematopoyético. En el primer grupo se incluyen HA-1, HA-2, HB-1 y BLC2A1 expresadas por las células hematopoyéticas, HA-1 y HA-2 son presentadas por HLA A2 como blancos del efecto del IVL después de TCH alogénico. Así, se ha documentado que los receptores que expresan HA-1 y tienen un donador negativo a HA-1, tienen una baja incidencia de recurrencia, en comparación con sus pares con HA-1 compatibles. Evidencia adicional proviene de pacientes que reciben ILD para tratar la recaída pos trasplante, una expansión de células T CD8+ específicas para HA-1 y HA-2 fueron identificadas en la sangre después de la ILD y éste coincide con la remisión de la enfermedad. En el segundo grupo, los AHm en las células epiteliales puede determinar el riesgo de EICH. La respuesta de células T a los AHm HA-8, UGT2B17 y SMCY altamente expresados en las células epiteliales han sido asociados con EICH. Se muestra que la EICH es menos frecuente cuando el receptor y el donador son compatibles en HA-8. Las células T específicas para el AHm UGT2B17, abundantemente expresadas en el tracto gastrointestinal e hígado, fueron aisladas de un paciente con EICH de hígado e intestino.

Por tanto adicional a las bases biológicas de la recurrencia leucémica y los efectores de la respuesta inmune en el trasplante, las alternativas clínicas utilizadas para la recurrencia leucémica se definen con base al tipo de enfermedad, el estadio clínico en que se documenta la recurrencia y las opciones terapéuticas disponibles.

- a) Leucemia mieloide crónica en recurrencia postrasplante ha mostrado la mejor respuesta al tratamiento con infusión de linfocitos del donador (ILD), sobre todo cuando la recaída es a nivel citogenético o molecular, el efecto terapéutico IVL suele verse de manera tardía mayor a cuatro meses, sus principales eventos adversos son la EICH y la mielodepresión que afectan a 60% y 34% de los enfermos, respectivamente. El riesgo de EICHa en grado II a IV afecta a 41% de los enfermos. Una recomendación en este caso, ha sido iniciar la ILD en una dosis de 1×10^7 células T/Kg. y escalar la dosis hasta lograr el efecto IVL, los intervalos de tiempo para aplicar la ILD pueden variar hasta en 45 días. Este esquema disminuyó la mortalidad asociada a la EICH de 20 a 5%.
- b) Leucemia mieloide aguda en recaída postrasplante la ILD no ha mostrado un efecto significativo, porque la tasa de remisiones alcanzan 26% sin quimioterapia. Cuando se combina quimioterapia a la ILD, la respuestas va de 20 a 37%, a favor de los enfermos que reciben quimioterapia. Los factores de pronóstico adverso son una corta duración de la remisión postrasplante y la ausencia de EICH.
- c) Leucemia linfocítica aguda en recaída postrasplante. El efecto IVL es débil en esta entidad después de la ILD, por lo que se recomienda dar quimioterapia acompañada por ILD, con lo que se logra apenas 13% de supervivencia a 2 años del tratamiento. En esta entidad se ha demostrado que la presencia de EICHa suele asociarse con una menor tasa de recurrencia cuando el trasplante se aplica en primera remisión con enfermedad mínima residual.
- d) En leucemia linfocítica crónica no hay suficiente experiencia al respecto debido a que el trasplante alogénico es poco frecuente y cuando se aplicó la ILD en estos casos los resultados no fueron satisfactorios.

La pregunta es cómo inducir efecto injerto contra leucemia sin producir EICH

Mecanismos del efecto IVL por la ILD

Es poco claro si la reacción IVL por la ILD se debe a las células T CD4+ o CD8+. Las células T CD4+ pueden ejercer su mayor beneficio a través del efecto de ayuda por reclutar leucemia reactiva a AHm de células T CD8+ que estaban presentes en el receptor. La información adicional se centra en los AHm HA1 y HA2, los cuales se restringen a células del sistema hematopoyético, sin un claro sustento en ILD debido a la alta incidencia de EICH en LMC.^{7,8}

Papel de las células NK en el efecto IVL

En los TCH con incompatibilidad en el sistema HLA, las células NK han demostrado que ejercen una fuerte respuesta

aloimmune y contribuyen a erradicar la leucemia. Estas células NK son inhibidas por señales liberadas de los receptores parecidos a las inmunoglobulinas asesinas (KIRs) de la superficie, después de la interacción con moléculas autólogas clase I expresadas por las células blanco. Recientemente se ha demostrado que la incompatibilidad en los receptores KIRs, se relaciona con mejor supervivencia libre de enfermedad.

Con base en los conocimientos actuales, las mejores perspectivas radican en el desarrollo de inmunoterapia adoptiva, una vez que los antígenos de histocompatibilidad menor y los antígenos asociados a la leucemia han sido descubiertos, el reto es utilizar esta información para lograr el efecto IVL, después de un TCH alogénico. Existen resultados prometedores en ensayos clínicos realizados para el tratamiento del linfoma asociado al virus de Epstein Barr y en la infección por virus citomegálico. La posibilidad de presentación de antígenos mediante células dendríticas asociadas a péptidos o moléculas blanco leucémicas. El papel de activación de células NK y LAK mediante los cultivos con interleucina 2 para obtener efecto antileucémico. Y Otras alternativas como el uso de anti CD3.^{9,10}

Sin embargo, a pesar del inmenso trabajo de investigación en esta área, la recurrencia leucémica representa de 20% a 80% como causa del fracaso del trasplante, por lo que el conocimiento sobre los mecanismos de escape al sistema inmune leucémico ayudará a lograr el efecto IVL, sin EICH.¹¹

Referencias

1. **Fefer A.** Graft versus Tumor responses. Chapter 28 in Blume K, Forman S and Appelbaum F. *Thomas Hematopoietic Cell Transplantation 3th Ed.* 2004 pp 369-379.
2. **Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al.** Graft versus leukemia reaction alter bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-562.
3. **Bleakley M, Riddell SR.** Molecules and mechanisms of the graft versus leukemia effect. *Nature Rev Cancer* 2004;4(5):371-380.
4. **Kolb H-J, Schmid C, Barret J, Schendel DJ.** Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood* 2004;103:767-776.
5. **Kolb H-J.** Graft versus leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112:4371-4383.
6. **Barret AJ.** Mechanisms of the Graft versus Leukemia Reaction. *Stem Cells* 1997;15:248-258.
7. **Beelen DW, Ottinger HD, Ferencik S, Elmaagacil AH, Peceny R, Trensche R, et al.** Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias. *Blood* 2005;105:2594-2600.
8. **Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA,** for the members of the Unrelated Donor Marrow Transplantation Trial. Effect of graft versus host disease prophylaxis on 3 year disease free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T cell depletion trial): a multi-centre, randomised phase II-III trial. *Lancet* 2005;366:733-741.
9. **Yung I, Weiss L, Abduil-Hai A, Kasir J, Reich S, Slavin S.** Induction of early post-transplant graft versus leukemia effects using intentionally mismatched donor lymphocytes and elimination of alloantigen-primed donor lymphocytes for prevention of graft versus host disease. *Cancer Res* 2005;65:9735-9740.
10. **Zhang C, Lou J, Li N, Todorov I, Lin CL, Cao YA, et al.** Donor CD8+ T Cells mediate graft-versus-leukemia activity without clinical sign of graft versus host disease in recipients conditioned with anti CD3 monoclonal antibody. *J Immunol* 2007;178:838-850.
11. **Weston LE, Geczy AF, Briscoe H.** Production of IL 10 by alloreactive sibling donor cells and its influence on the development of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:207-212.