

# CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DEL CORDÓN UMBILICAL COMO PROFILAXIS EN LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA DESPUÉS DE TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS: ESTUDIO FASE II, MULTICENTRO, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO

**ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED:** Gao, L. et al, *Journal of Clinical Oncology* (2016), 34, 1-8

La Enfermedad Injerto Contra Huésped crónica (EICHc) es la principal causa de muerte no relacionado a recaída después de un Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH), y afecta considerablemente la calidad de vida de los pacientes que sobreviven. Las células madre mesenquimales (CMM) son conocidas porque modulan la proliferación, activación y maduración de los linfocitos B y T. Se han visto buenos resultados con una infusión de CMM como terapia de rescate en pacientes con EICHc resistente a los esteroides y como profilaxis para Enfermedad Injerto contra Huésped aguda (EICHa).

En este estudio los investigadores evaluaron el efecto de hasta 4 infusiones de CMM derivadas de la Gelatina de Wharton del cordón umbilical en pacientes que habían recibido un TCMH haploidéntico y que al día 100 no hubieran desarrollado EICHa o EICHc. Los pacientes eran adultos con enfermedades hematológicas malignas (EHM) que fueron reclutados en 5 centros de trasplantes. Evaluaron la incidencia de la EICHc y los cambios en la cantidad de linfocitos B, T y NK. Se asignaron aleatoriamente 62 pacientes al grupo de CMM y 62 al grupo Control. Los pacientes del grupo de CMM recibieron una infusión de CMM ( $3 \times 10^7$  células/ml/mes) y los del grupo Control solución salina (100ml/mes). En doce pacientes el tratamiento fue suspendido debido a recaída o EICHc y dos pacientes se perdieron durante el seguimiento.

De los pacientes del grupo de CMM, 17 desarrollaron EICHc (27.4%), de los cuales 14 desarrollaron EICHc leve o moderada al término de su tratamiento con Ciclosporina A y 3 desarrollaron

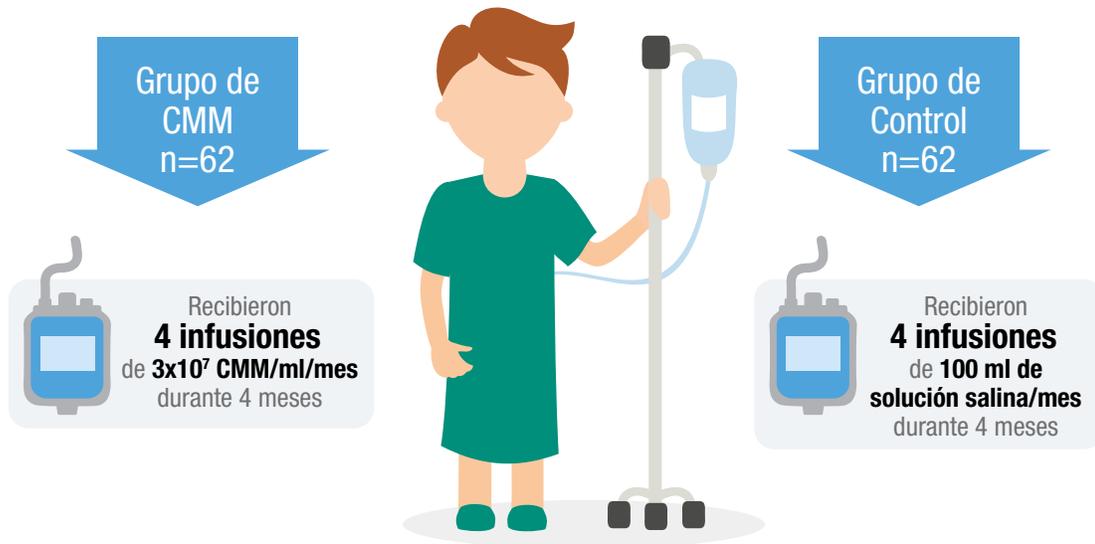
EICHc grave. En el grupo control 30 pacientes desarrollaron EICHc (48.4%), de los cuales 22 desarrollaron EICHc leve o moderada y 8 desarrollaron EICHc grave. Siete de los pacientes presentaron EICHc grave de pulmón, mientras en el grupo de CMM ninguno la presentó. Además de estos resultados por citometría de flujo se evaluaron las poblaciones de linfocitos en los pacientes. Observaron que las células NK disminuyeron después de las infusiones de CMM. Las poblaciones de células T reguladoras  $CD4^+CD25^+CD127^-$  y de células B de memoria  $CD27^+$  eran significativamente más altas que en el grupo Control después de las infusiones de CMM. También observaron que la proporción entre los linfocitos  $T_h 1$  y 2 se revirtió después de las infusiones de CMM aumentando la cantidad de  $T_h 1$  y disminuyendo la de  $T_h 2$ .

Estudios previos han reportado que la EICHc es un síndrome tipo autoinmune asociado con cambios fibroproliferativos, y se conoce que las CMM tienen un efecto inhibitor sobre el aumento de  $T_h 2$  el cual es factor importante en el desarrollo de fibrosis. Además de que anteriormente ya se ha relacionado la EICHc con el aumento de la  $T_h 2$ , lo que pudiera explicar la menor incidencia observada después de las infusiones de CMM. De igual manera la reconstitución de células B  $CD27^+$  está asociada con la mejor aceptación del trasplante. Además, se ha observado que los pacientes que desarrollan EICHc tienen una deficiencia de células  $CD27^+$ . Otros autores han demostrado que un aumento de células NK está correlacionado con aumento del riesgo de desarrollar EICHc y EICHa. Los resultados sugieren que las infusiones de CMM pudieran servir como profilaxis para disminuir la incidencia de EICHc y posiblemente evitar EICHc severa de pulmón en pacientes con trasplantes haploidénticos de CMH.

## CMM de la gelatina de Wharton como profilaxis para EICHc

### Procedimiento

124 pacientes adultos con EHM que recibieron un TCMH haploideítico



### Resultados

Cambios observados	Grupo de CMM	Grupo de Control
Incidencia de EICHc	27.4%	48.4%
Pacientes con EICHc severa	3	8
Células $T_H1$	Aumentó	Sin cambio
Células $T_H2$	Disminuyó	Sin cambio
Células B CD27 <sup>+</sup>	Aumentó	Sin cambio
Células NK	Disminuyó	Sin cambio

### Mecanismos relacionados

EICHc está asociada a un incremento en las  $Th_2$

Reconstitución de las células B CD27<sup>+</sup> importante en injerto

Aumento de células NK asociado a aumento de riesgo de EICH