

Materia Inmunología

Seminario 13

Trasplantes

- Trasplante de órganos sólidos
- Trasplante de precursores hematopoyéticos

Año: 2020



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

Trasplantar = Trasladar

¿QUE SE PUEDE TRASPLANTAR?

1. DE ÓRGANOS SÓLIDOS VASCULARIZADOS
(Corazón, Hígado, Intestino, Páncreas, Pulmón, Riñón)



2. DE CÉLULAS
(Células madres hematopoyéticas-médula ósea-células de los islotes de Langerhans)



3. DE TEJIDOS
(Córnea, Hueso, Pelo, Piel, Sangre-transfusión-, Válvulas cardíacas)

4. DE MATERIALES INERTES:
(Reemplazo valvular con materiales artificiales-titanio o carbón)

5. DE TEJIDO COMPUESTO
(Mano, cara, laringe, tráquea, cuero cabelludo, fémur, pene.)



6. DE MATERIA FECAL

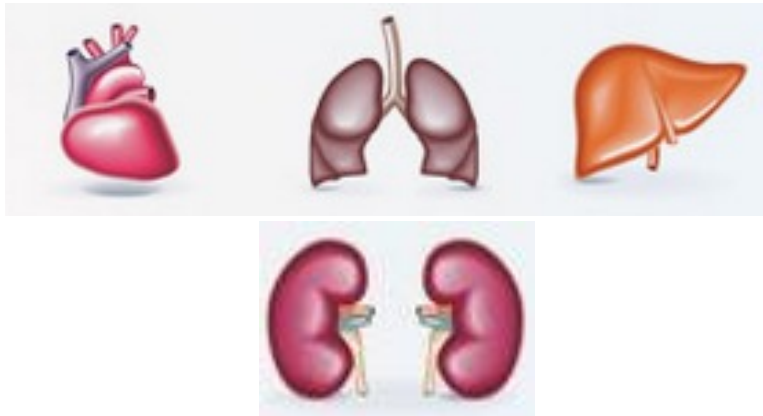


Desde el punto de vista inmunológico, podemos clasificar:

Tipos de trasplantes

Problema inmunológico

•Órganos Sólidos Vascularizados



TX de endotelio, CPAs

Profesionales

NO
Profesionales

•Médula Osea

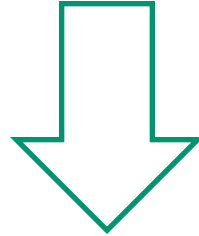


TX de un sistema inmune completo

**¿Cuándo se necesita
trasplantar órganos sólidos
vascularizados?**



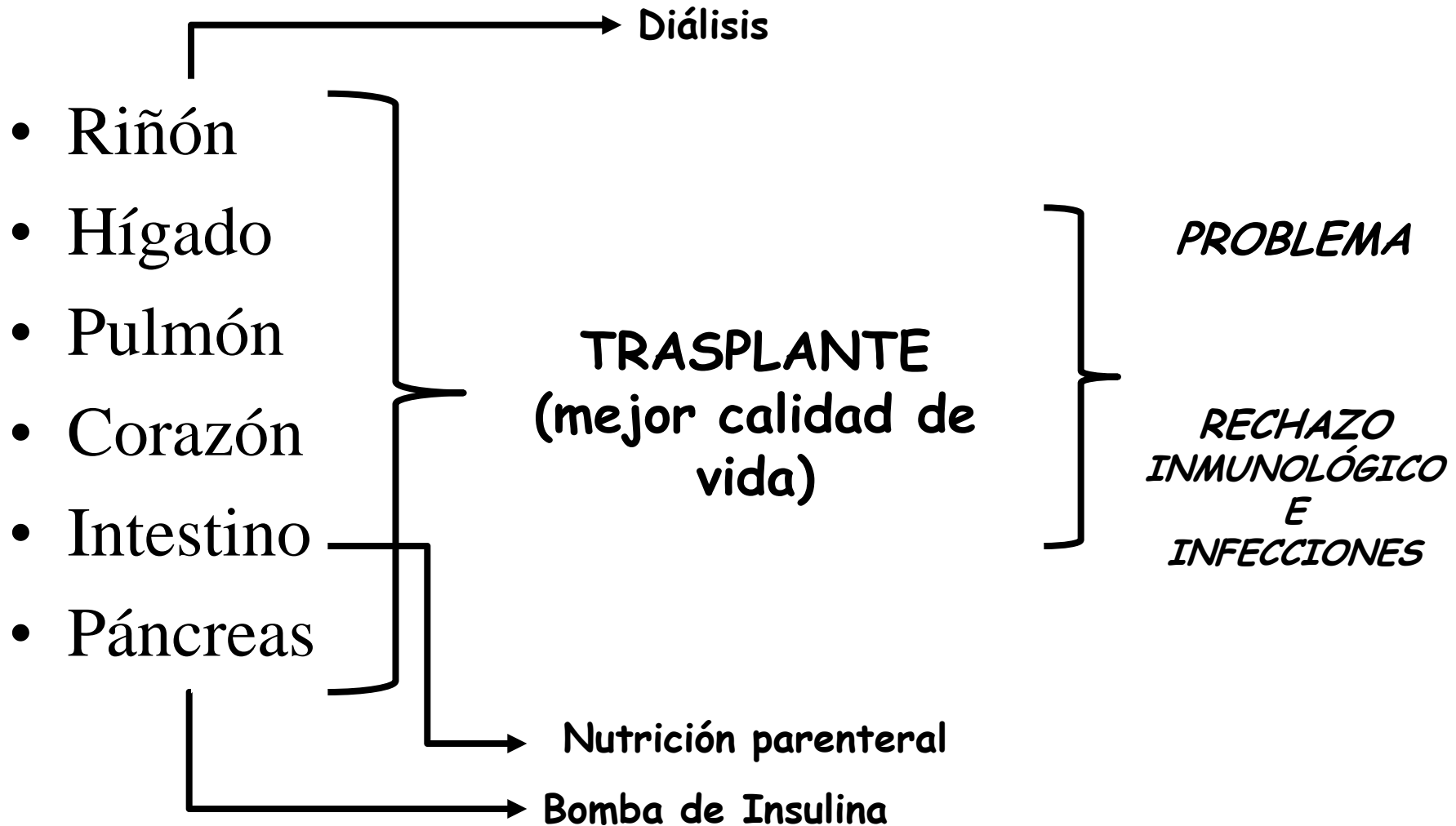
Daño irreversible de órganos



Desafío de la Salud Pública

TRASPLANTE

¿Única solución posible frente a la disfunción terminal de un órgano?



CLASIFICACION SEGÚN LA COMPATIBILIDAD GENETICA ENTRE DONANTE Y RECEPTOR

AUTOINJERTO
O Autotrasplante
O Autólogo

(piel, hueso, vasos,
médula ósea, entre otros)

SINGENEICO
O Isotrasplante



ALOINJERTO
O Alotrasplante

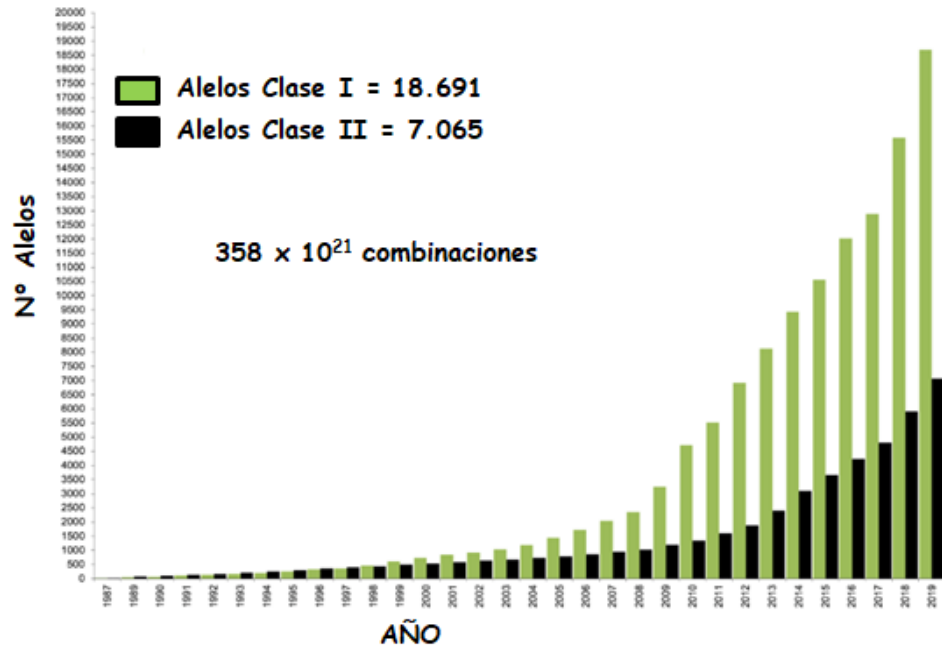


XENOINJERTO
O Xenotrasplante
O Heterotrasplante

¿Por qué se rechaza?

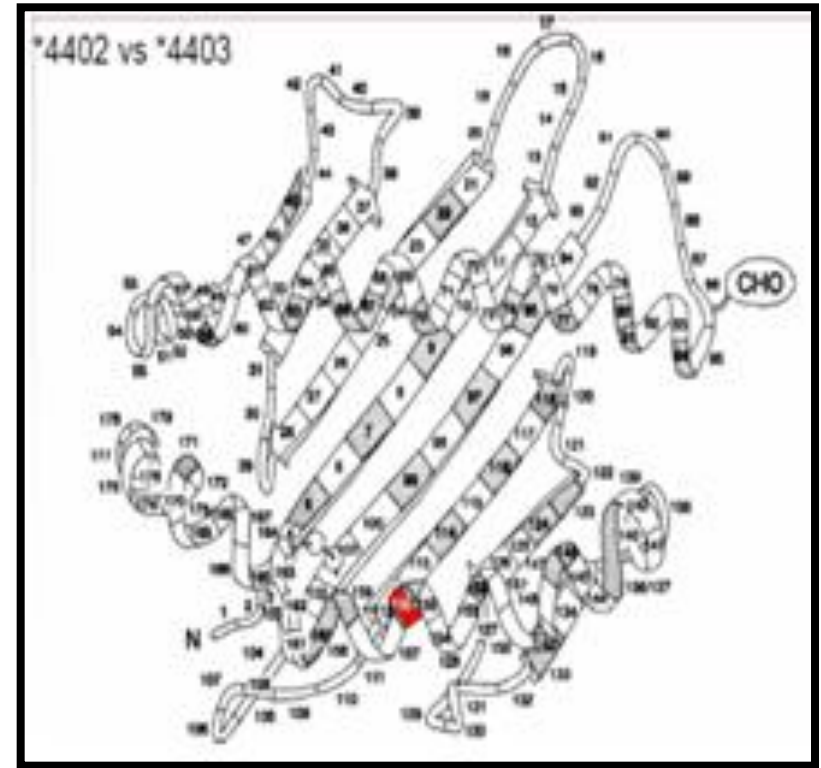
- Paradigma de la inmunología: el sistema inmune distingue lo propio de lo no propio.
- Concepto de polimorfismo en el CMH y trasplante alogeneico.

NUMERO DE ALELOS HLA



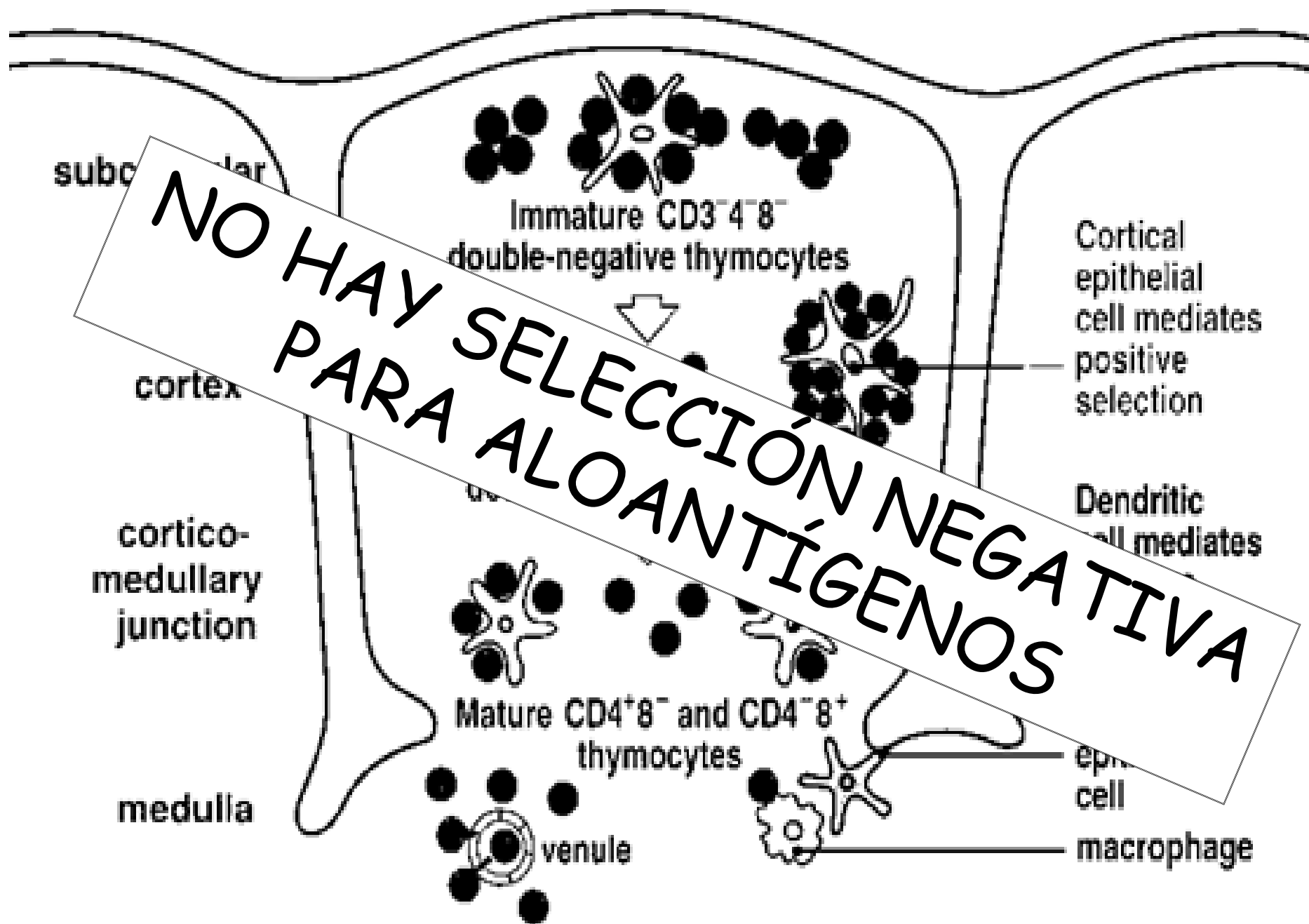
- Cada residuo diferente puede contribuir al reconocimiento por diferentes clones de células T.
- TODOS los complejos formados en las CPA alogénicas serán extraños para el huésped.

El gran polimorfismo del CMH implica que las moléculas alogénicas diferirán de las propias en múltiples residuos de aminoácidos



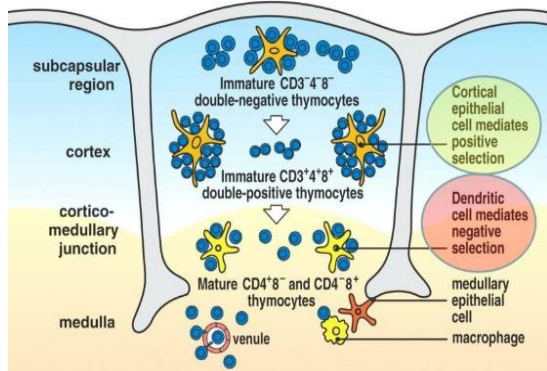
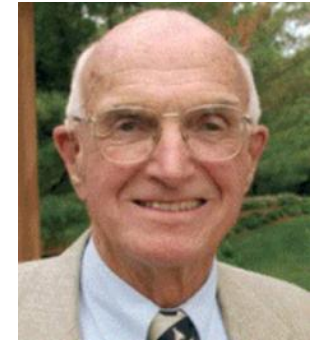
El cambio de un simple nucleótido/aminoácido puede resultar inmunogénico

NO HAY SELECCIÓN NEGATIVA
PARA ALOANTÍGENOS



¿Por qué se rechaza?

Dr. Joseph E. Murray

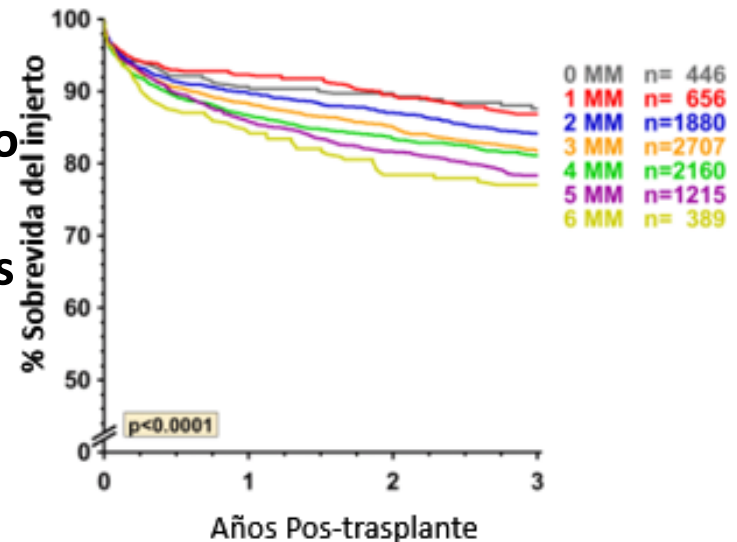


Evidencias 1:
**Ausencia de rechazo
inmunológico de
trasplantes de órganos
entre gemelos univitelinos**

**No hay tolerancia
frente a los
antígenos del
sistema HLA
extraño...no hubo
selección negativa
para los HLA del
donante.**

Evidencias 2:
**Reducción de los
fenómenos de rechazo
cuanto menor es el
número de diferencias
alélicas en el sistema
HLA.**

**Disparidad HLA-A, -B y -DR
Tx Cadaevéricos entre 1995-2002
Tiempo de Isquemia Fría 0-12 hs**

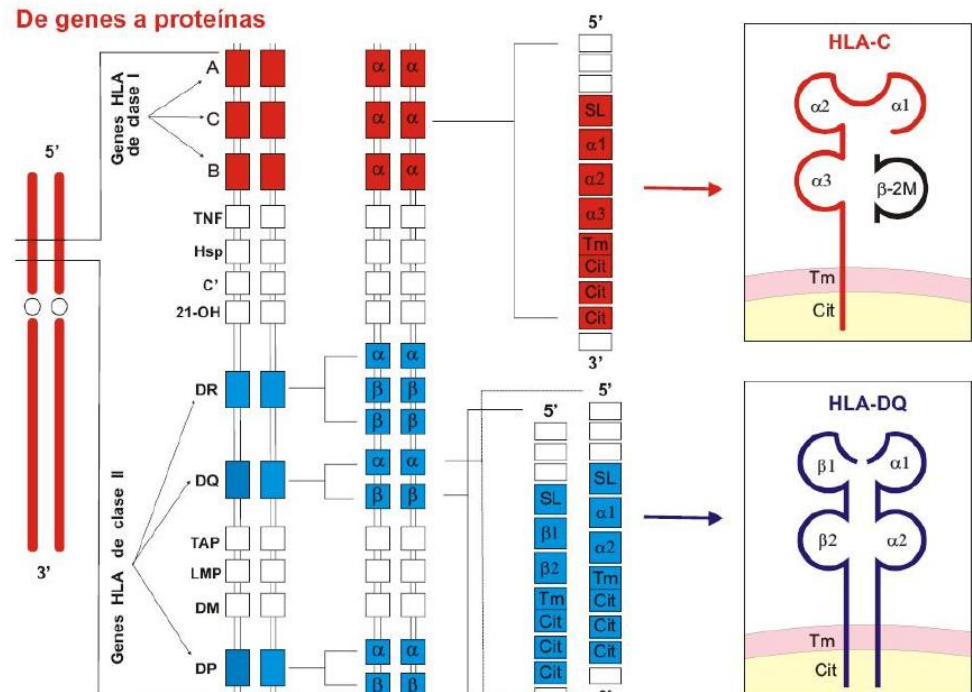
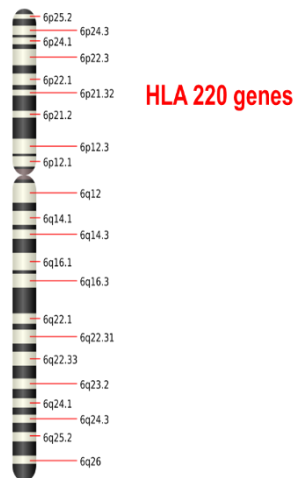


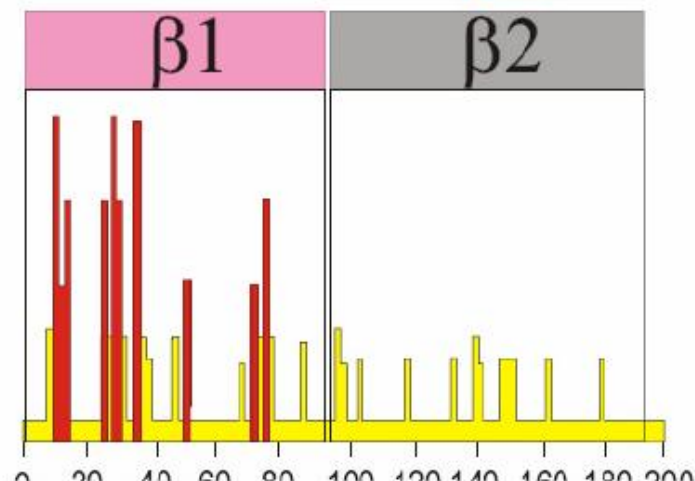
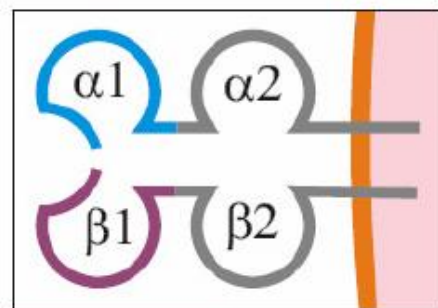
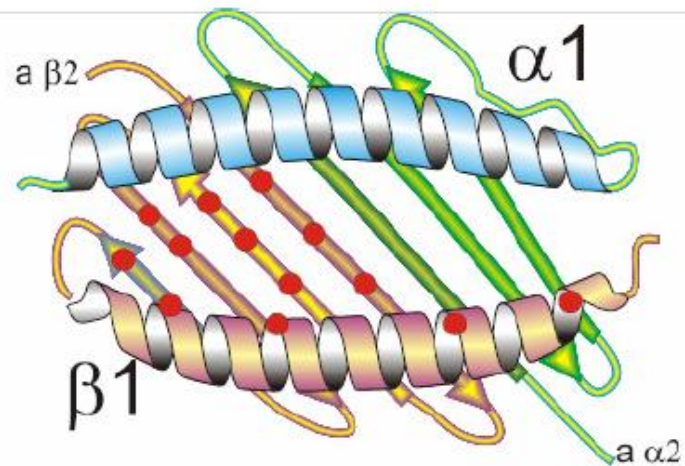
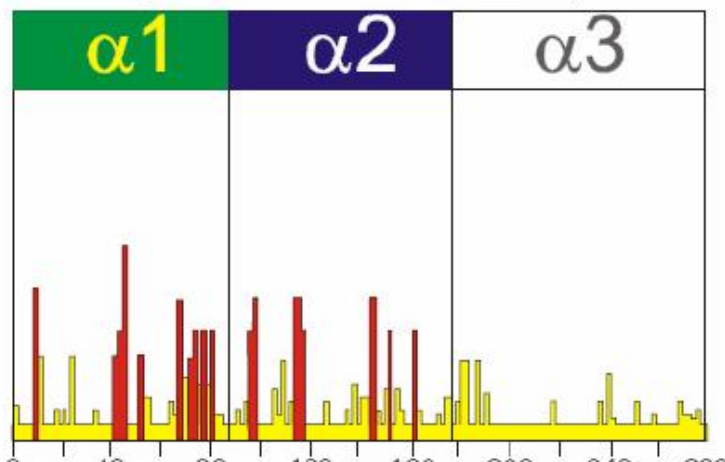
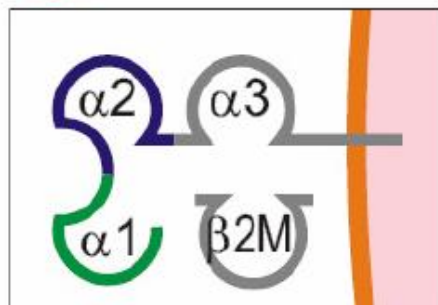
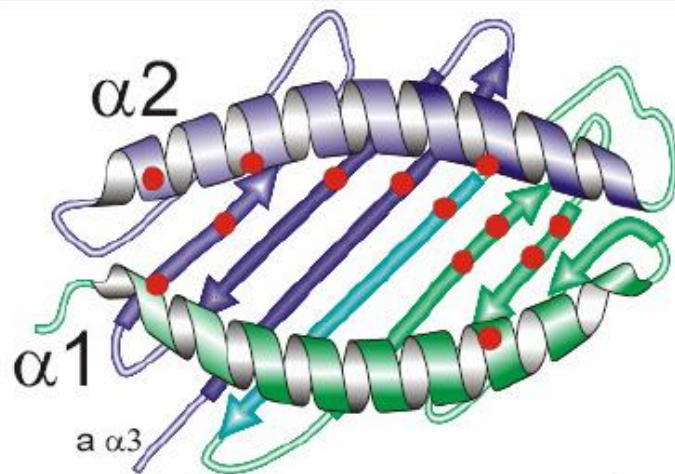
ALOANTÍGENOS y ALORREACTIVIDAD

ALOANTÍGENOS son proteínas que muestran **polimorfismo** (variabilidad en diferentes individuos de una misma especie) de manera que el receptor del trasplante reconoce a las moléculas del donante como extrañas y monta una respuesta inmune. **Las moléculas del CMH de clase I (HLA-A, B y C) y clase II (DP, DQ y DR)** representan los aloantígenos de mayor relevancia. Los antígenos menores de histocompatibilidad representan un segundo tipo de aloantígenos. Por **alorreactividad** entendemos la respuesta inmune dirigida contra aloantígenos

Chromosome 6

- Alrededor de 1900 genes
- 170 millones de pares de base
- El complejo HLA = 4 Mbp





ANTÍGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Proteínas, diferentes a las moléculas del CMH de clases I y II, que se expresan en forma diferencial en distintos individuos o que muestran variabilidad en distintos individuos. Ejemplos: a) proteínas codificadas en el cromosoma Y del hombre pueden ser reconocidas como antígenos menores de histocompatibilidad por la mujer receptora, b) proteínas polimórficas, diferentes a aquellas codificadas por el CMH.

Cromosoma Y



La respuesta inmune del receptor contra el órgano trasplantado estará dirigida mayoritariamente contra las moléculas del CMH de clases I y II y, en segundo lugar, contra los antígenos menores de histocompatibilidad.

¿Cómo se rechaza?

Se desarrolla una respuesta inmune llamada alogénica (o alorreactiva) por estar dirigida contra los aloantígenos expresados por el órgano trasplantado, los cuales son reconocidos como extraños por el receptor

¿Por qué es tan fuerte la respuesta inmune aloreactiva que monta el receptor del trasplante?

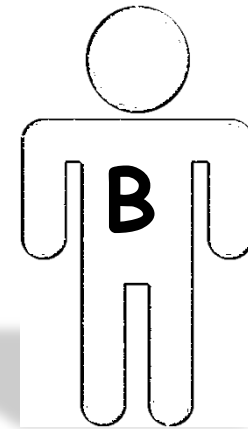
- Frecuencia de LT capaces de reconocer un antígeno convencional: $1/10^5$
- Frecuencia de LT capaces de reconocer un aloantígeno: $1/10^2$ - $1/10^3$.
Involucra tanto LT naive como LT de memoria

¿Cómo se desarrolla la respuesta inmune efectora de rechazo?

2 Situaciones

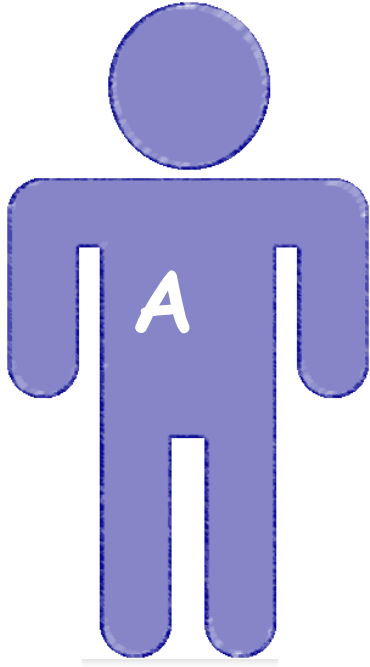


Individuos que deben montar una
respuesta inmune aloreactiva
primaria



Individuos que ya tengan
anticuerpos alogénicos
preformados o células
alorreactivas contra alelos de HLA

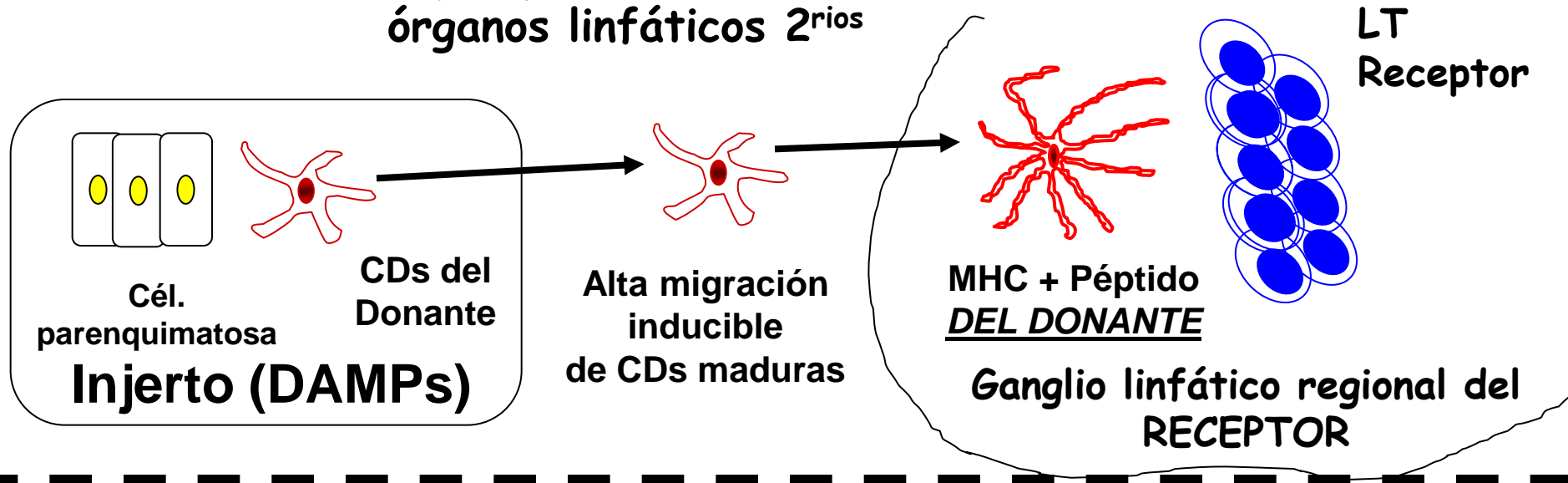
¿Cómo se desarrolla la respuesta inmune efectora de rechazo?



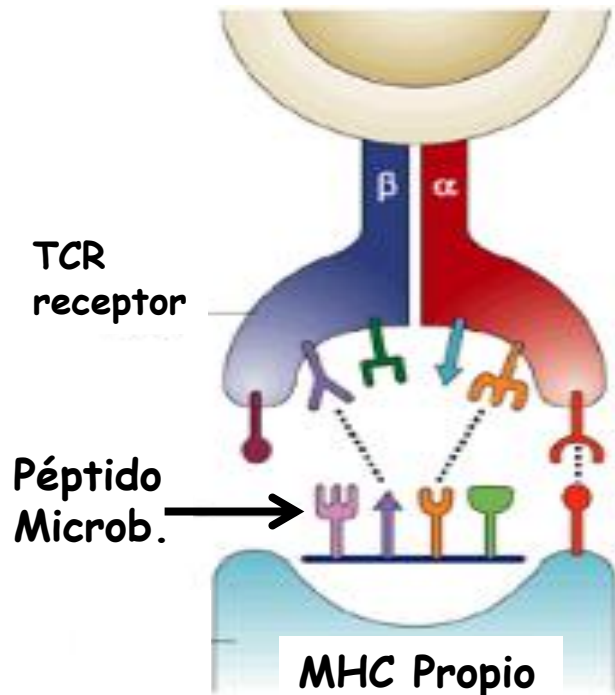
Individuos que deben montar una respuesta inmune aloreactiva primaria.

- 1) Procesamiento y/o presentación de aloantígenos en órganos linfáticos secundarios
- 2) Activación y generación de una respuesta inmune efectora aloreactiva humoral y/o celular
- 3) Daño agudo y crónico

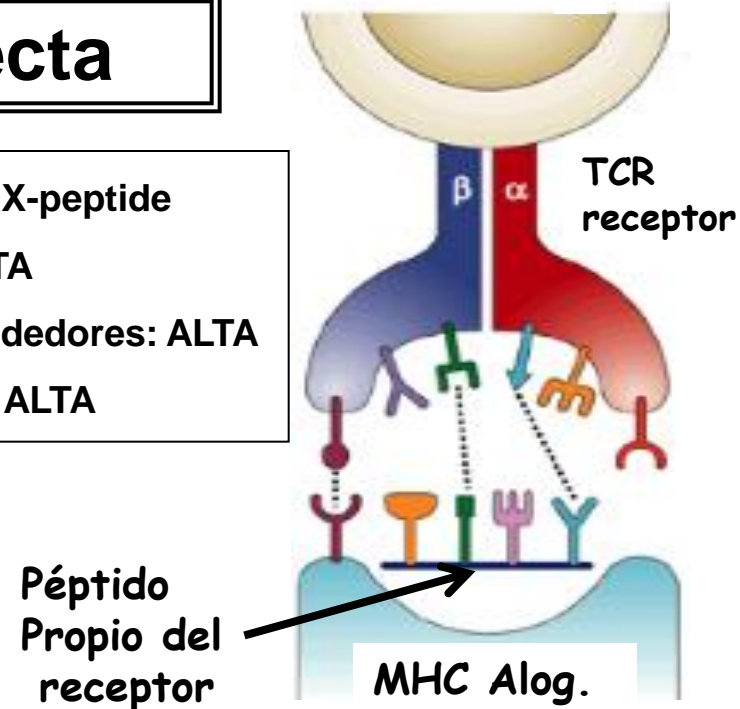
1) Procesamiento y/o presentación de aloantígenos en órganos linfáticos 2^{rios}



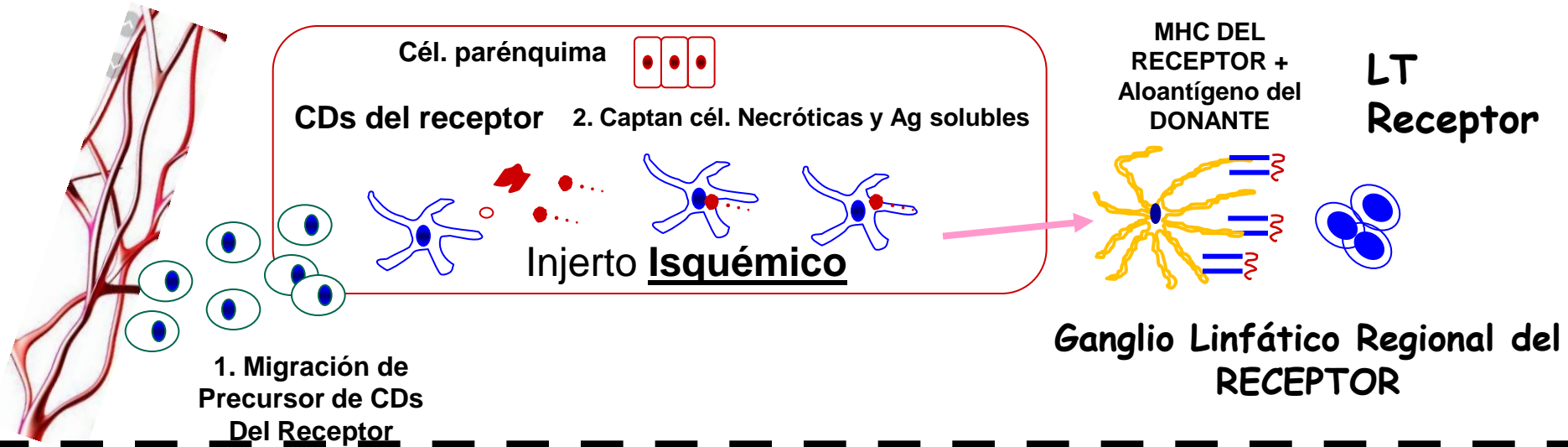
Vía Directa



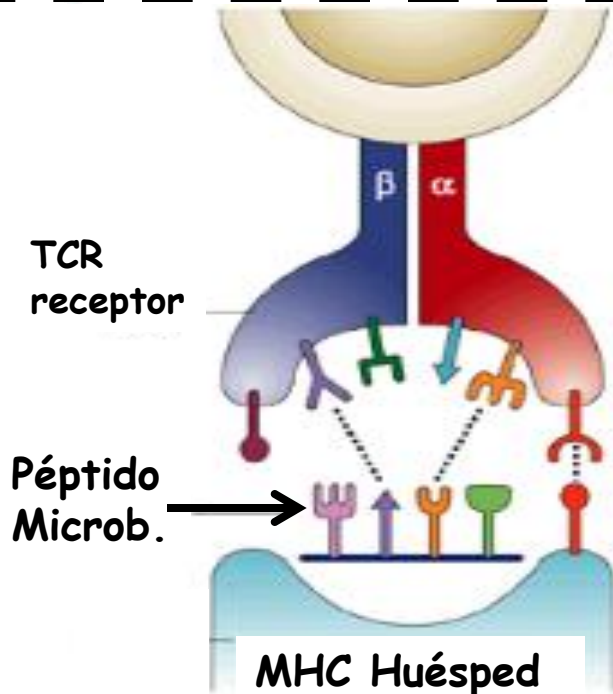
Señal 1: Alo-MHC + X-peptide
Señal 2: ALTA
Frecuencia de LT respondedores: ALTA
Proliferación T: ALTA



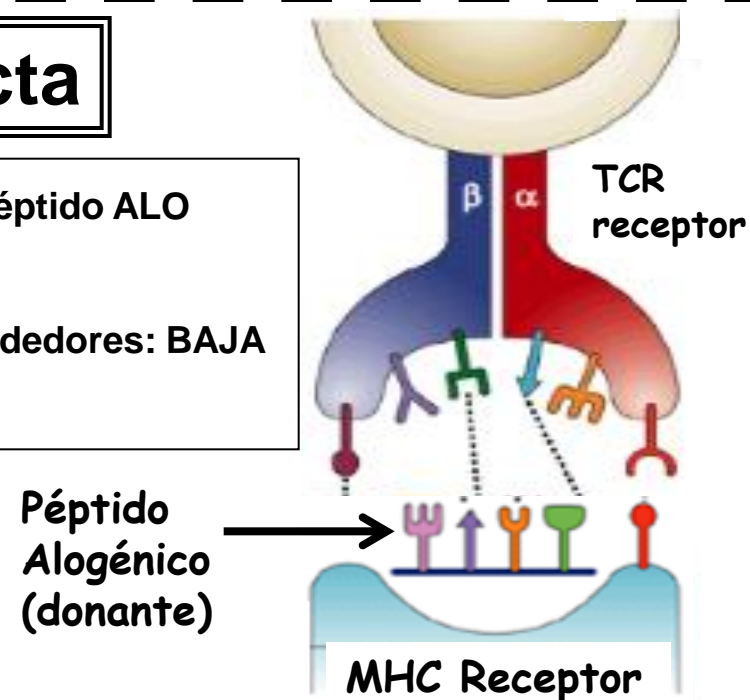
1) Procesamiento y/o presentación de aloantígenos en órganos linfáticos 2^{rios}



Vía Indirecta

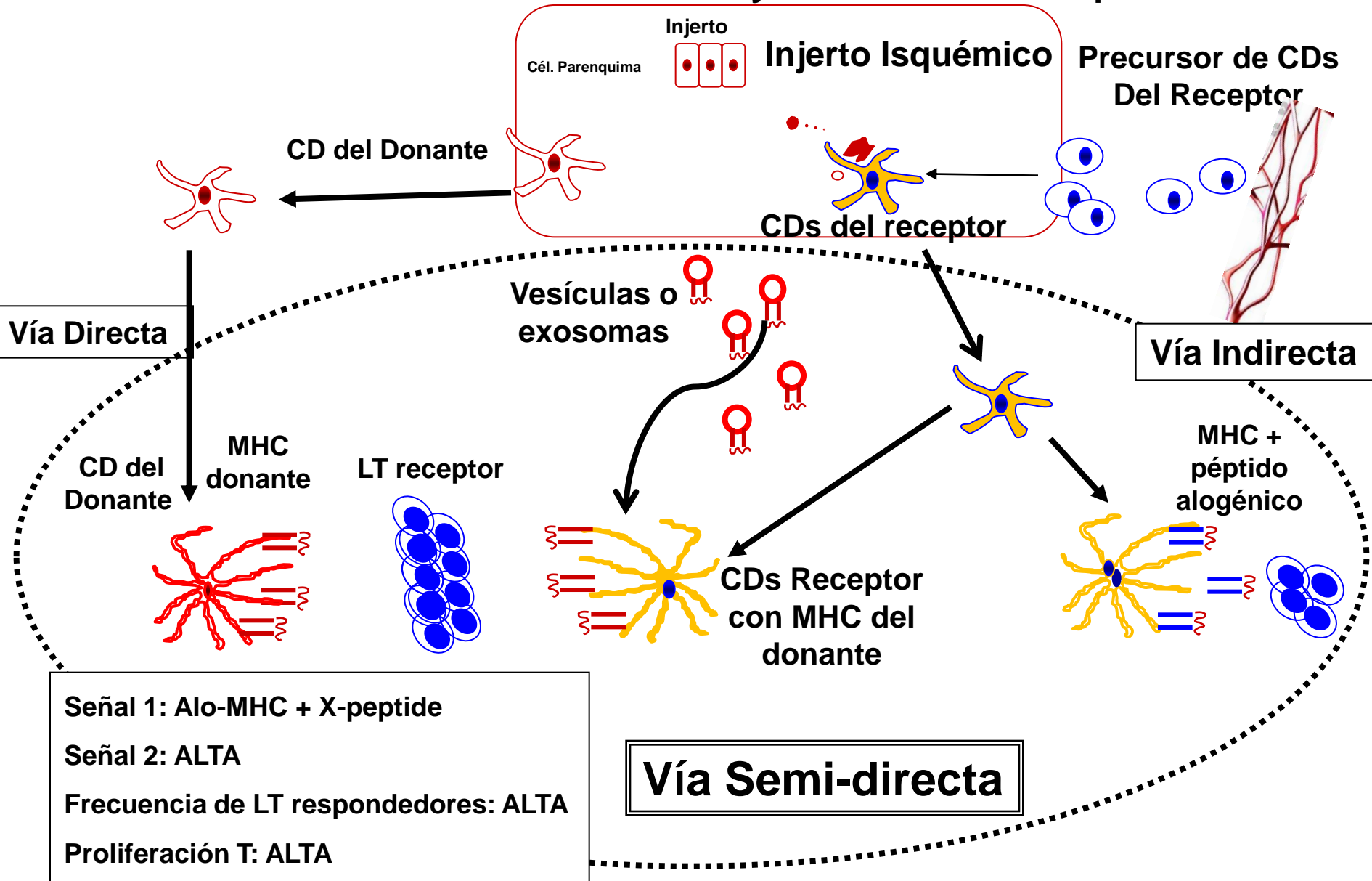


Señal 1: MHC-propio + péptido ALO
Señal 2: ALTA
Frecuencia de LT respondedores: BAJA
Proliferación T : ALTA



1) Procesamiento y/o presentación de aloantígenos en órganos linfáticos 2^{rios}

Las Células Dendriticas y el Rechazo de Trasplante

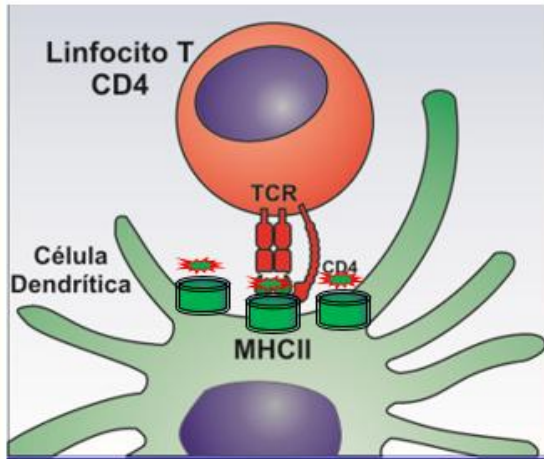


Vía Directa

Vía Semidirecta

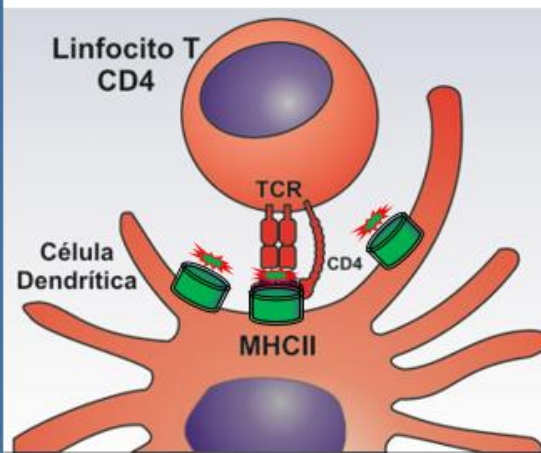
Vía Indirecta

Linfocito T del receptor



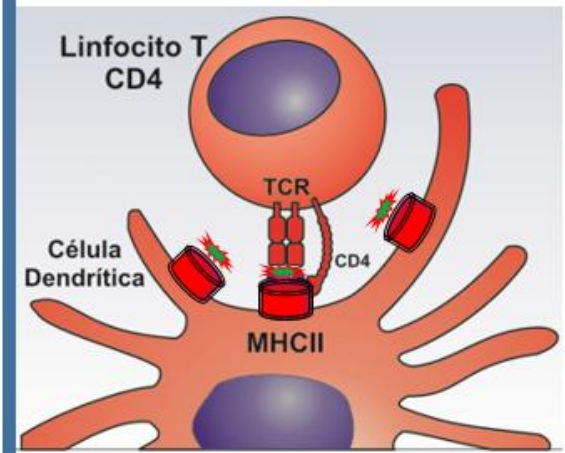
CPA del donante

Linfocito T del receptor



CPA del receptor

Linfocito T del receptor



CPA del receptor

Complementariedad
estructural entre MHC
alogénica sobre CPA del
donante y TCR del receptor



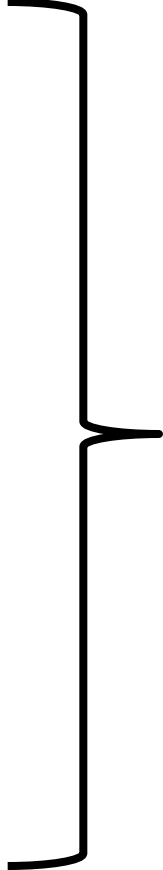
Fusión de exosomas del
donante que contienen
MHC alogénicas a la
membrana de las CPA del
receptor

Procesamiento y
presentación de
aloantígenos del donante
por CPA del receptor

LA PRESENTACIÓN DE ALOANTÍGENOS RESULTA EN:

2) Activación y generación de una respuesta inmune efectora aloreactiva humoral y/o celular

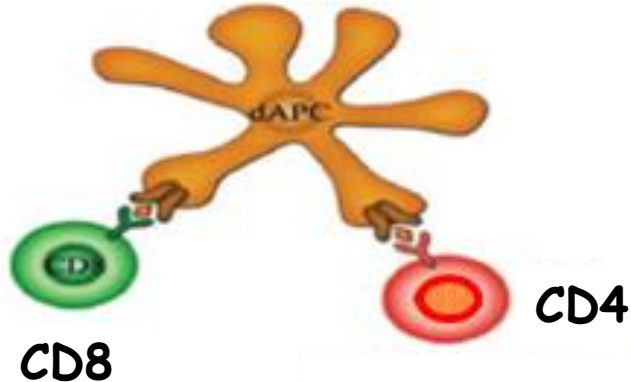
- Células T CD8 aloreactivas (efectoras y memoria)
- Células T CD4 aloreactivas (efectoras y memoria)
- Plasmoblastos, plasmocitos y linfocitos B de memoria
- Anticuerpos



Lesión del Parénquima

¿Qué tipo de respuesta aloreactiva pueden inducir las vías directa, semidirecta e indirecta de alorreconocimiento?

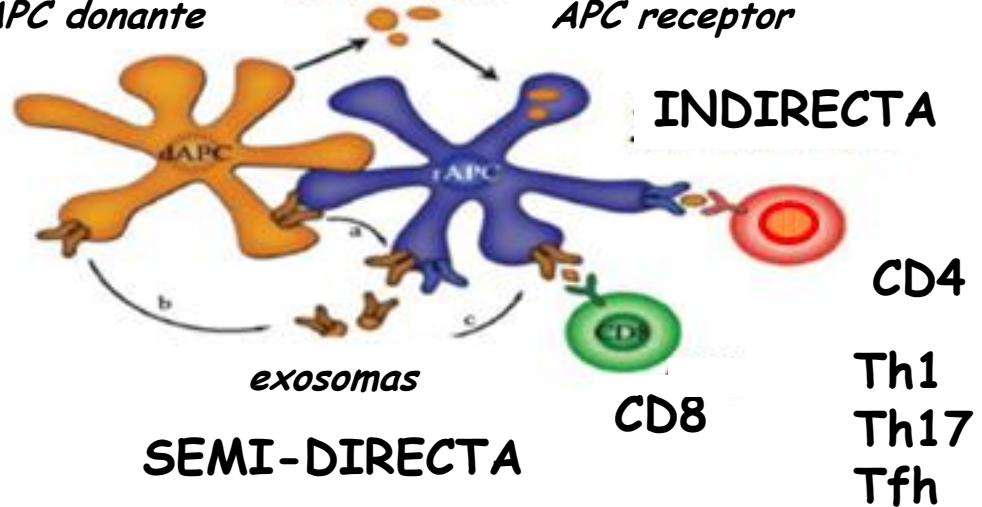
DIRECTA *APC donante*



Material celular liberado por apoptosis y necrosis

APC donante

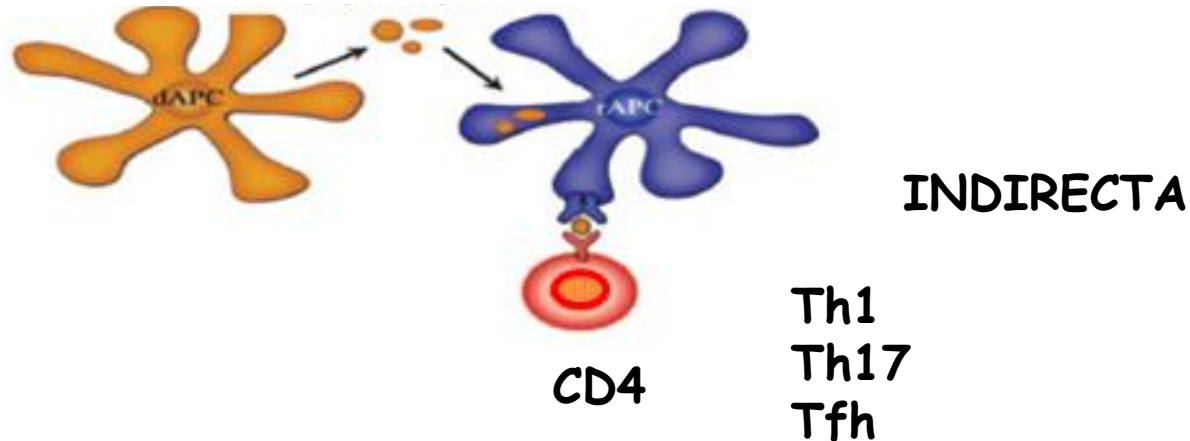
APC receptor



Material celular liberado por apoptosis y necrosis

APC donante

APC receptor



Frecuencias

Ag Microbiano: LT Ag específicos: $1/10^5$ o 10^6

Vía Indirecta: LT específicos a aloantígenos: $1/10^5$ o 10^6

Vía Semi-directa: LT específicos a aloantígenos: $1/10^2$ o 10^5

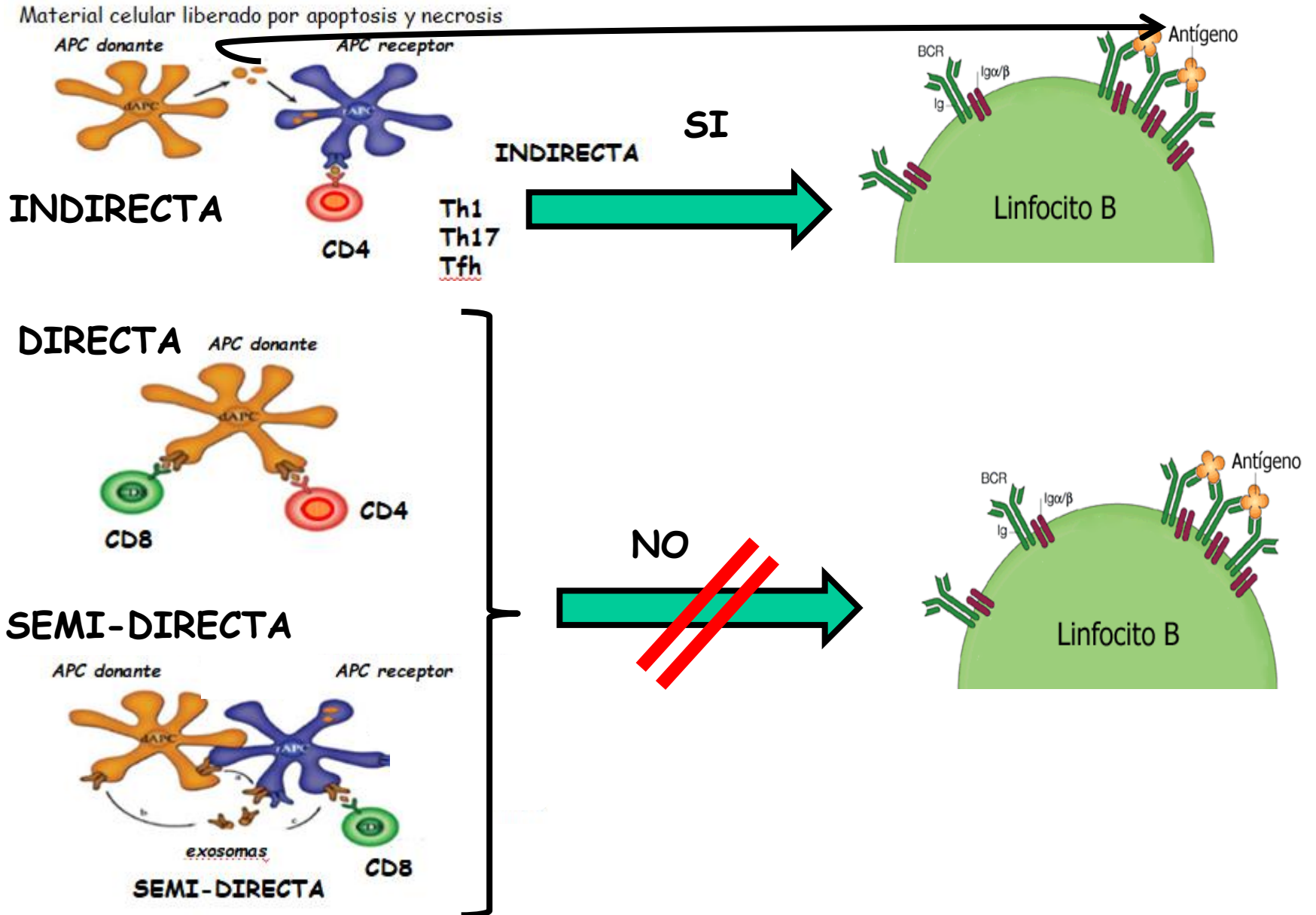
Vía Directa: LT específicos a aloantígenos: $1/10^2$ o 10^5

}
Linfocitos naive
(respuesta inmune 1ria)

}
Linfocitos naive y de
memoria

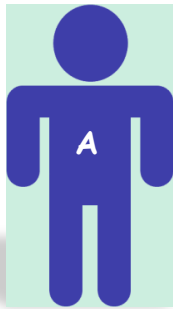
+ Eventos asociados: daños por isquemia-reperfusión e infecciones.
Pueden aumentar la aloreactividad y promover episodios de rechazo por liberación de DAMPs o PAMPs o alteraciones en el repertorio de aloreconocimiento T.

¿Qué tipo de respuesta aloreactiva puede inducir una respuesta humoral?

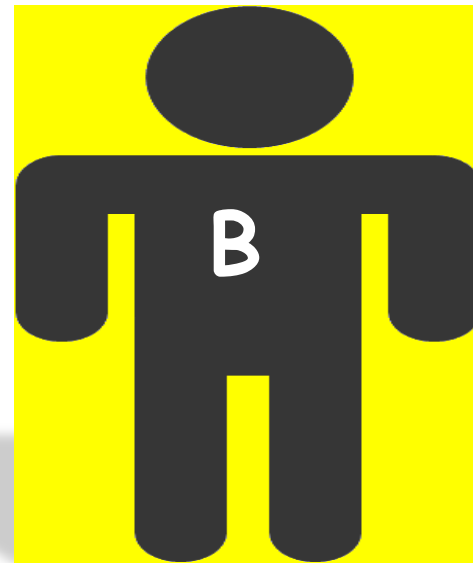


¿Cómo se desarrolla la respuesta inmune efectora de rechazo?

2 Situaciones



Individuos que deben montar una respuesta inmune aloreactiva primaria.

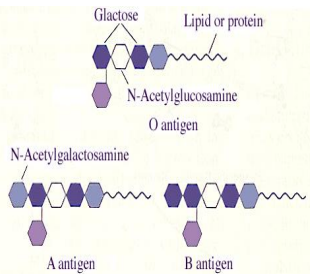


Individuos que ya tienen anticuerpos alogénicos preformados o células aloreactivas contra alelos de HLA

B) Individuos que ya tengan anticuerpos alogénicos preformados o células aloreactivas contra alelos de HLA.

¿Por qué el receptor del trasplante puede tener anticuerpos y/o células aloreactivas preformadas?

¿Causas de la alosensibilización?



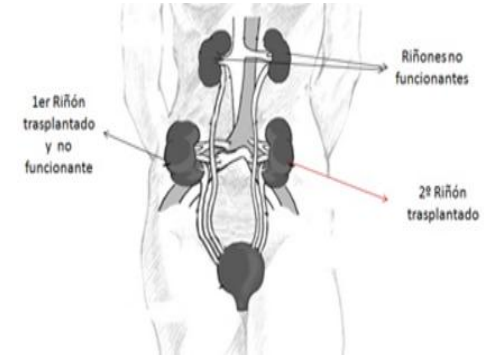
Transfusión de sangre
Eritrocitos (antígenos menores - kell, Duffy, Kidd)

Plaquetas (HLA)

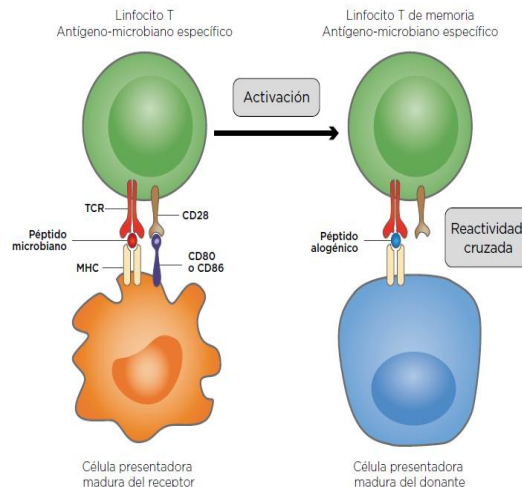
Hay 35% de chance que 2 individuos sean ABO incompatibles
1/3 de los potenciales donantes vivos son excluidos debido al ABO



Embarazos



Trasplantes previos



Inmunidad heteróloga

- Anticuerpos espontáneos
- Infecciones (mimetismo molecular), influenza y hepatitis C
- Factores ambientales (microorganisms, proteínas ingeridas, alérgenos),
- Operaciones, traumas, vacunas.

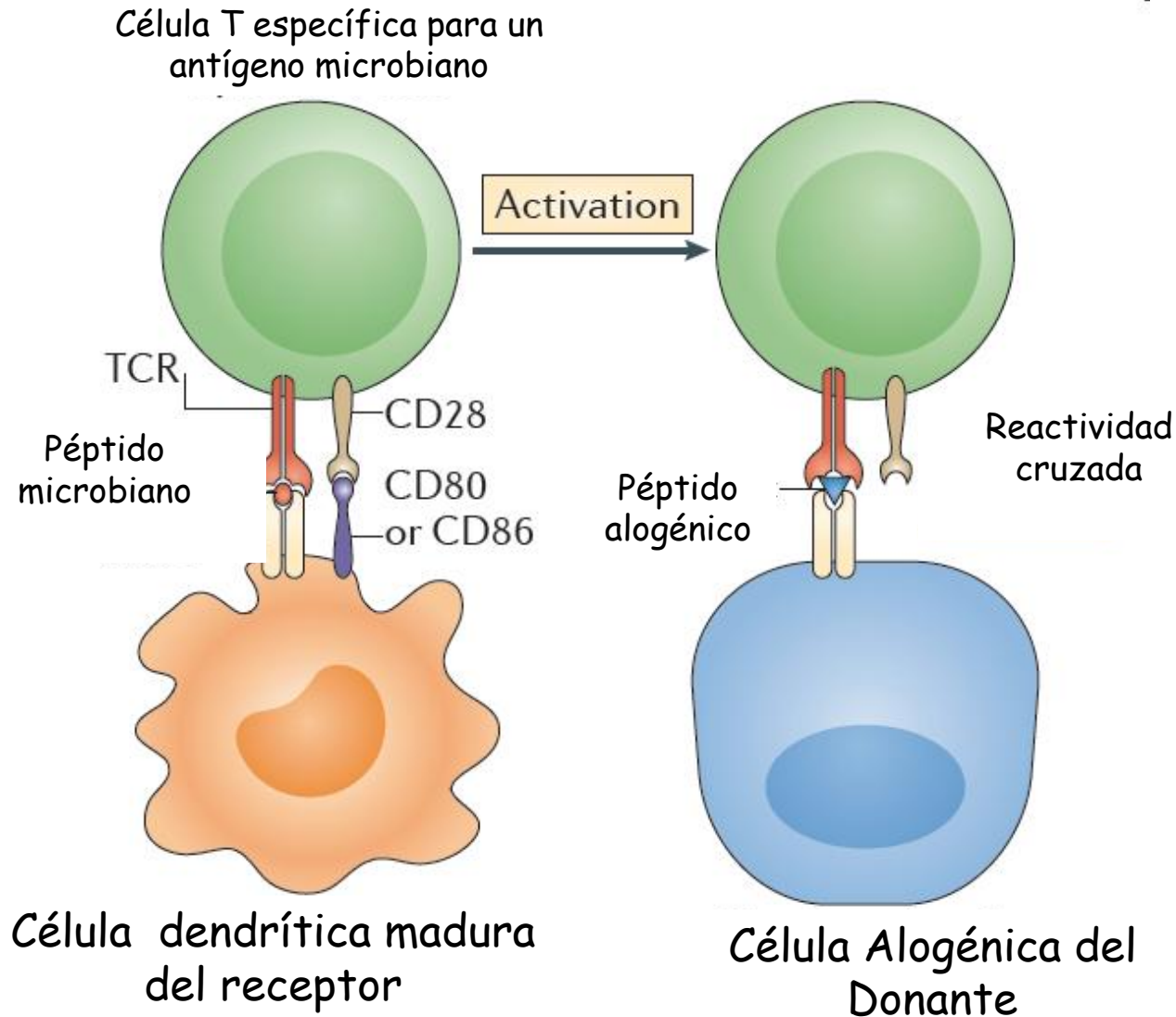
¿En qué se basa la inmunidad heteróloga?

La historia previa de infecciones, particularmente virales, en el paciente a trasplantar, condiciona su tendencia a rechazar el órgano trasplantado

- En un individuo sano adulto, entre el 10 y el 40% del total de células TCD8⁺ circulantes son células T de memoria reactivas frente a EBV y CMV
- Dos mecanismos han sido postulados a fin de explicar esta reactividad “cruzada”, también denominada inmunidad heteróloga:

Mimetismo Molecular
Y
Plasticidad del TCR

Mimetismo molecular

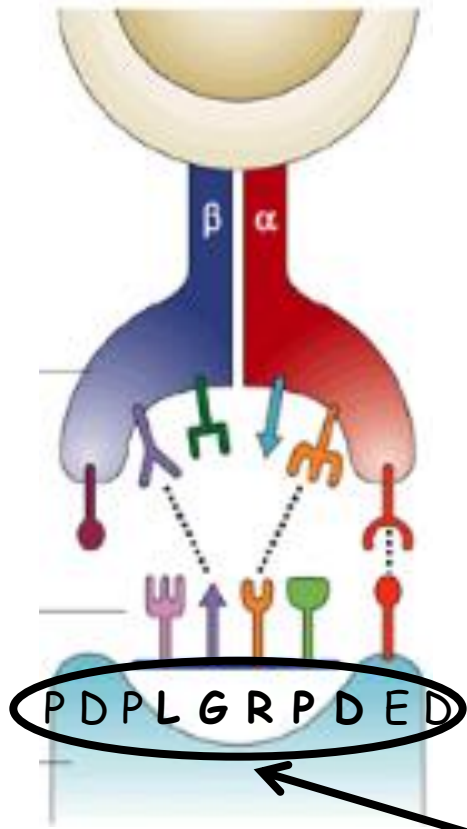


Mimetismo molecular

Linfocito T específico
para antígeno microbiano

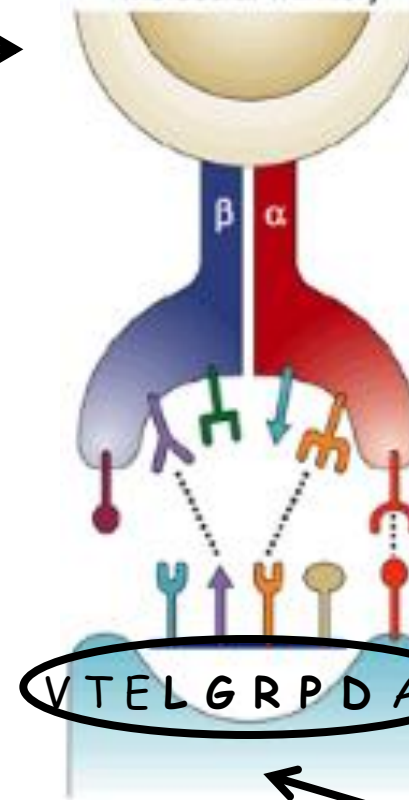
Linfocito T de memoria
específico para antígeno
microbiano

Activación



CPA presentando péptido
microbiano

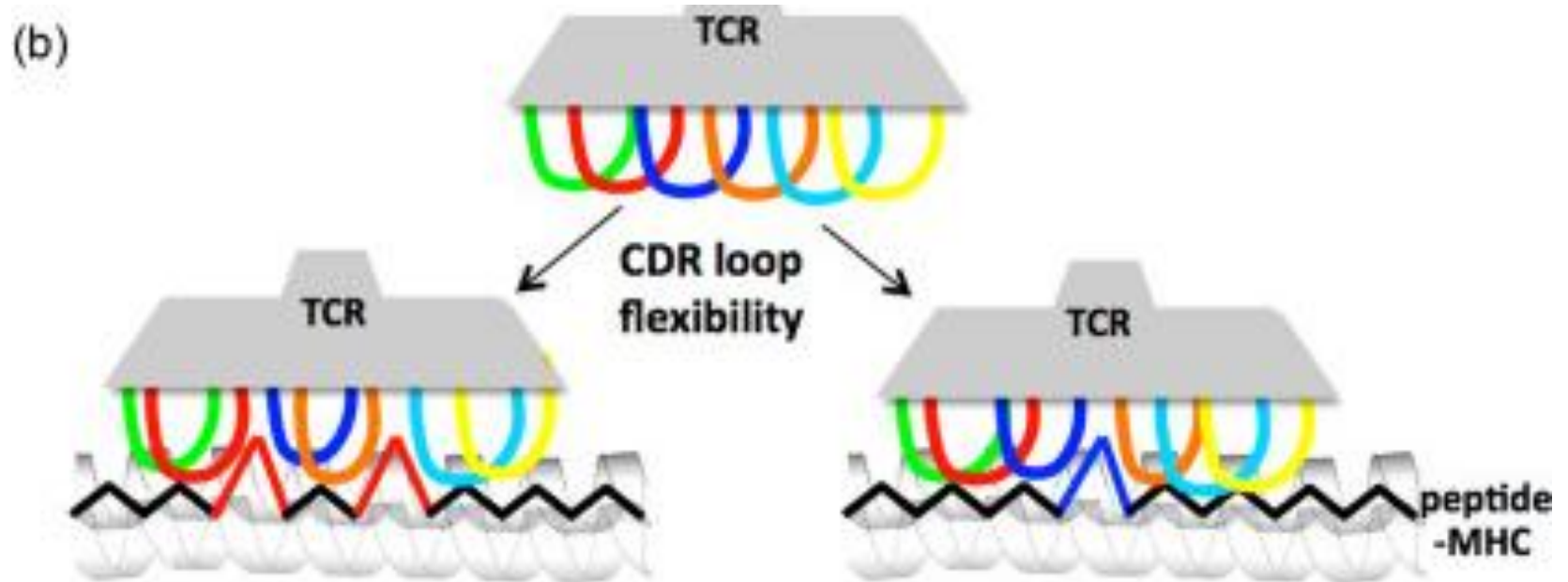
Péptido
procesado del
CMV

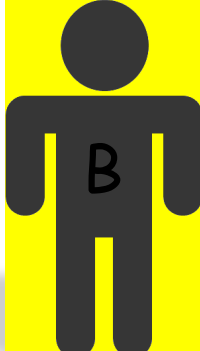


CPA presentando un
alopéptido

Reactividad
Cruzada

Plasticidad de algunos TCR





3) Daño agudo y crónico: Mecanismos

- Si hay anticuerpos preformados...formación de complejos inmunes aloantígeno-aloanticuerpos y activación de la vía clásica del complemento.
- Si hay células aloreactivas CD8⁺ ...citotoxicidad.
- Si hay células aloreactivas CD4⁺ ...respuesta celular y humoral.
- Situaciones mixtas.

Rechazos } Humoral
 } Celular
 } Mixto

La respuesta inmune conduce al rechazo del órgano trasplantado

Los pacientes receptores son tratados con drogas inmunosupresoras de por vida, pese a lo cual....

Sobrevida del órgano	1 Año	5 Años	10 Años
Riñones de Donantes cadavéricos	91%	68%	42%
Riñones de Donantes vivos	95%	79%	54%
Hígado	83%	67%	52%
Corazón	87%	72%	49%
Pulmón	84%	48%	19%

Trasplantes realizados entre 1995-2004 (Reporte del Año 2006)

Factores que influyen en la sobrevida del injerto

1. **Incompatibilidad HLA/ABO**
2. **Factores intrínsecos del donante**
3. **Eventos perioperatorios (IRI)**
4. **Factores intrínsecos del receptor**
5. **Inmunosupresión**

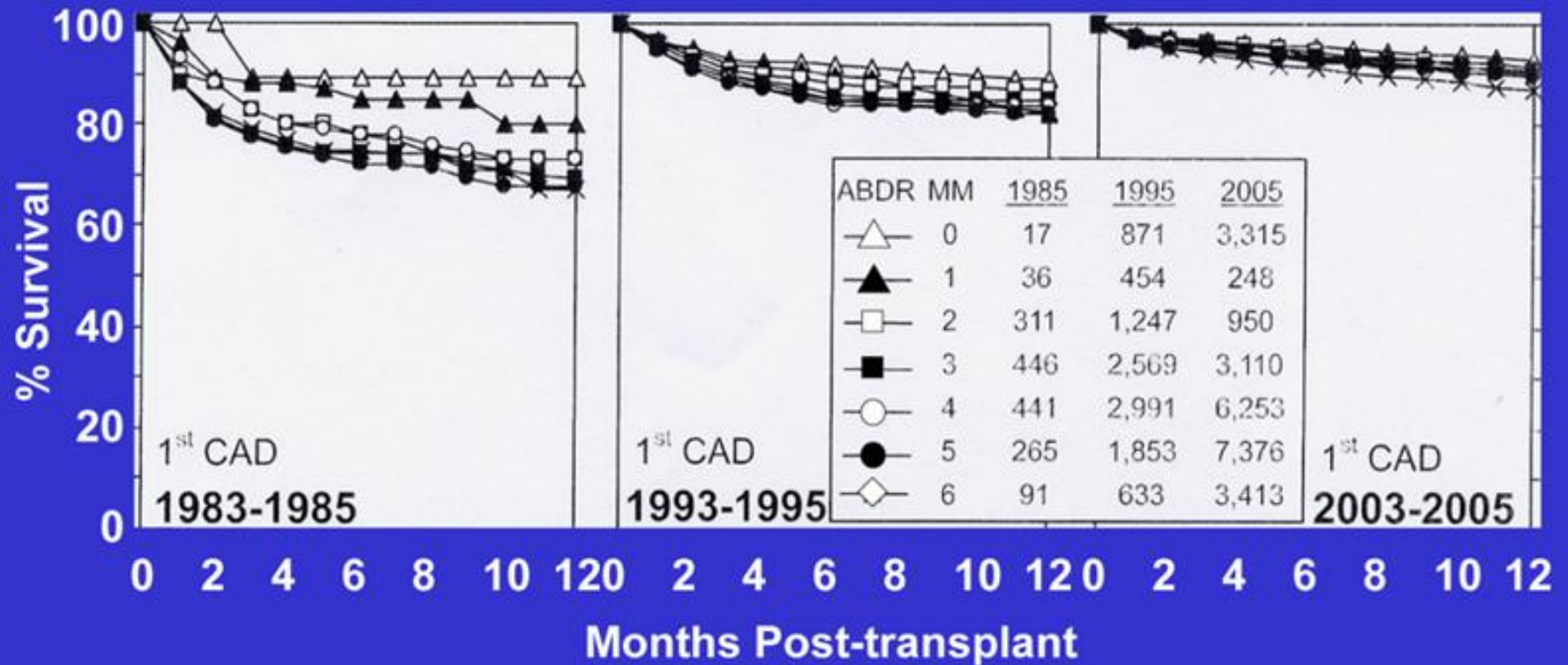


**Afectan el
funcionamiento del
órgano a corto y largo
plazo**

**Sobrevida del injerto
Sobrevida del paciente**

Factores que influyen en la sobrevida del injerto

1. Incompatibilidad HLA/ABO



Factores que influyen en la sobrevida del injerto

2. Factores intrínsecos del donante

Donante Fallecido

Muerte Encefálica
(A corazón latente)

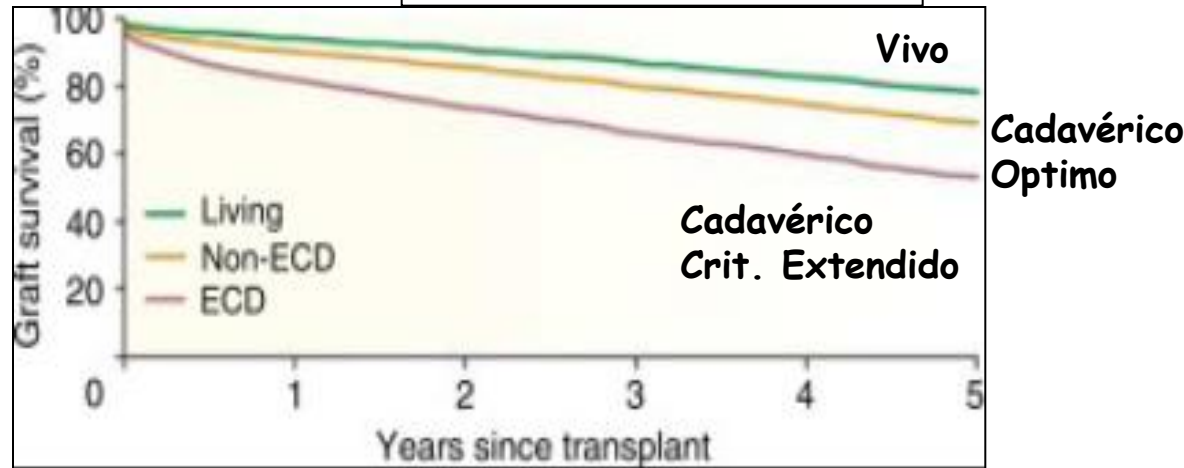
Muerte Cardíaca
(A corazón parado)

Con criterio óptimo (SCD)
Con criterio extendido (ECD)

Donante Vivo

(Relacionado, pareado,
altruista, cadena)

Sobrevida del injerto



Sobrevida del órgano	1 Año	5 Años	10 Años
Riñones de Donantes cadavéricos	91%	68%	42%
Riñones de Donantes vivos	95%	79%	54%

Diferencias en donantes cadavéricos

- Tiempo hasta el diagnóstico de muerte encefálica.
- Tiempo hasta la ablación.

Muerte encefálica

Cambios Hormonales
(↓ADH, ACTH, T3, T4,
TSH)

Hipoperfusión
Diabetes insípida

Inestabilidad
Hemodinámica
Tormenta de catecolaminas
Hipovolemia

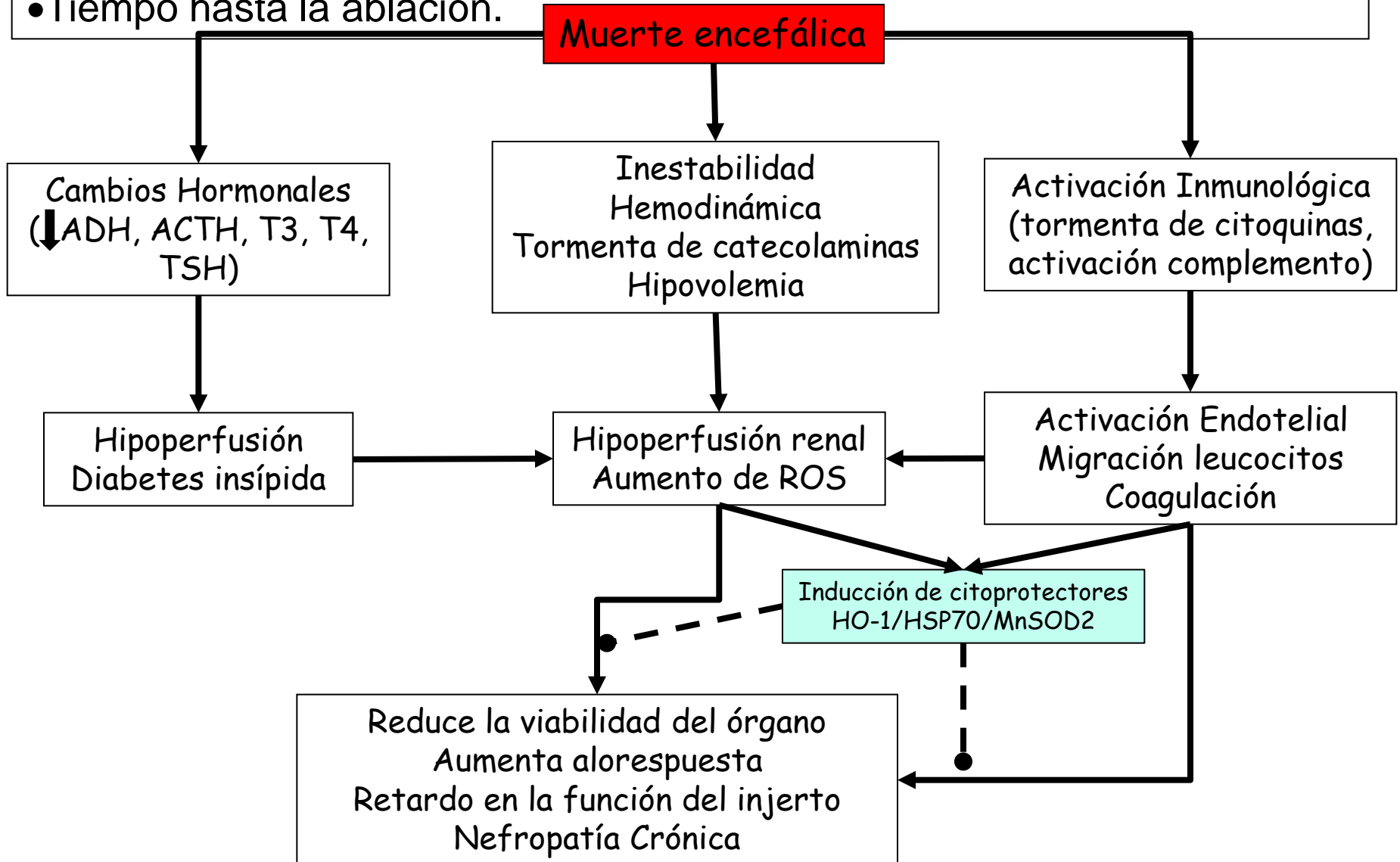
Hipoperfusión renal
Aumento de ROS

Activación Inmunológica
(tormenta de citoquinas,
activación complemento)

Activación Endotelial
Migración leucocitos
Coagulación

Inducción de citoprotectores
HO-1/HSP70/MnSOD2

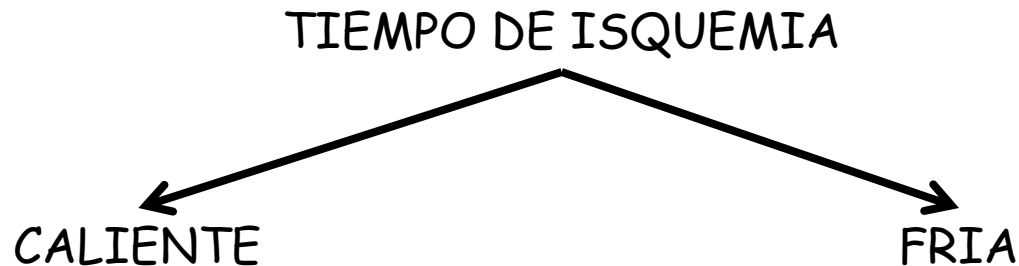
Reduce la viabilidad del órgano
Aumenta alorespuesta
Retardo en la función del injerto
Nefropatía Crónica



Factores que influyen en la sobrevida del injerto

3. Factores perioperatorios (IRI)

Factor determinante de los órganos a injertar



Daño por isquemia/reperfusión: 2 procesos

- **Isquemia: induce la necrosis celular con la consecuente liberación de DAMPs**
- **Reperfusión: motoriza una respuesta inflamatoria orquestada, en primer lugar, por el endotelio**

ISQUEMIA - REPERFUSIÓN

Cesa el flujo Sanguíneo
(Hipoxia Tisular)

Daño Celular

Muerte Celular

Reperfusion

**Estados
Pro-trombóticos
Pro-inflamatorios**

Activación
endotelial

IRO

Reclutamiento
Celular

Producción
Citocinas
Quimiocinas

Activación
Complemento

Agregación
Plaquetaria

Daño Tisular

Estado Pro-inflamatorio

Procesamiento/Presentación
Antigénica

Daño por isquemia reperfusion (IRI)

Daño inevitable

Ablación → Hipoxia

↓ ATP, ↓ pH, Activación HIF → NFκB
Desestabilización de iones
Apoptosis/Necrosis

Implantación → Reperfusion → Lesiones mitocondriales



ROS

Daño de ADN

Peroxidación de lípidos
Proteínas oxidadas

→ Expresión de DAMPs

→ Secreción de DAMPs

→ Expresión de neoantígenos

Efectos citotóxicos :
Apoptosis
Necrosis
Liberación de DAMPs

**D
G
F**

Quimocinas

IL-8, IP-10, RANTES,
MCP-1, MCP-4,
MIP-1α, MIP-1β

Citoquinas

proinflamatorias

TNF-α, IFN-γ

**Endotelio activado
por isquemia**

**Moléculas de
Adhesión**

ICAM-1, VCAM-1, CD40

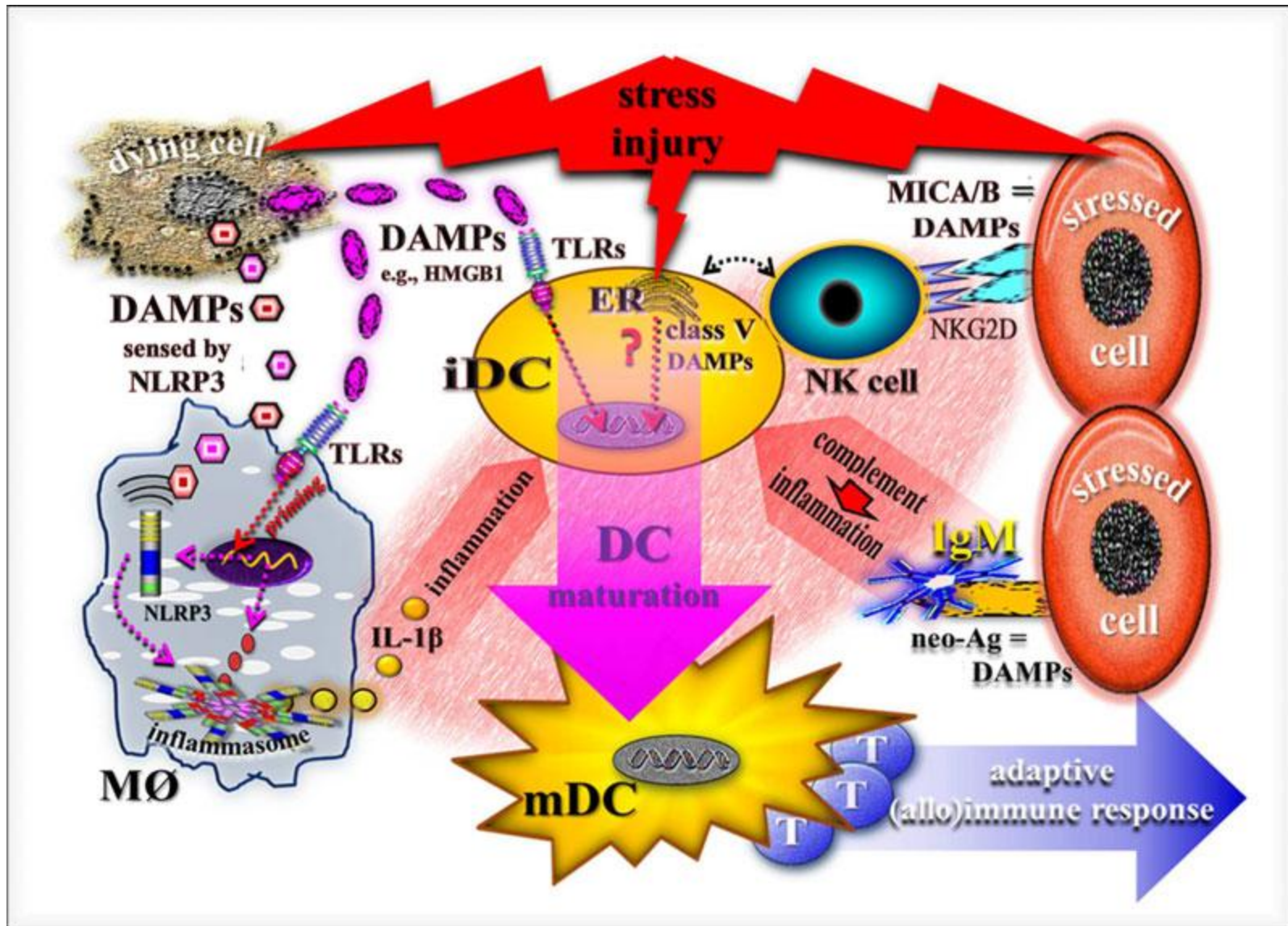
DAMPs

RRP (TLR)

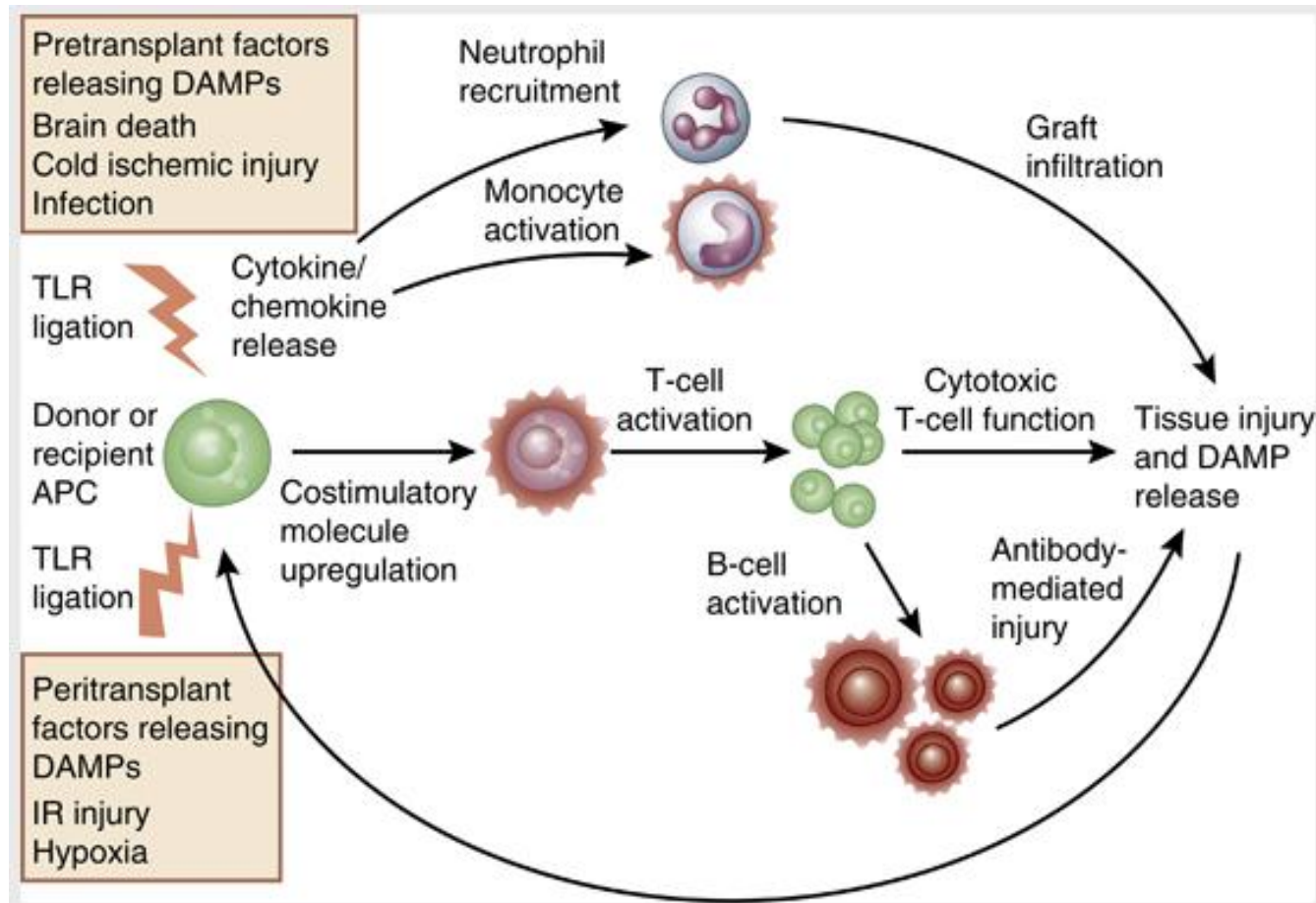


**Maduración de CDs, reclutamiento de leucocitos,
microentorno pro-inflamatorio y protrombótico**

ACTIVACION DE CELULAS DENDRÍTICAS POR DAMPS



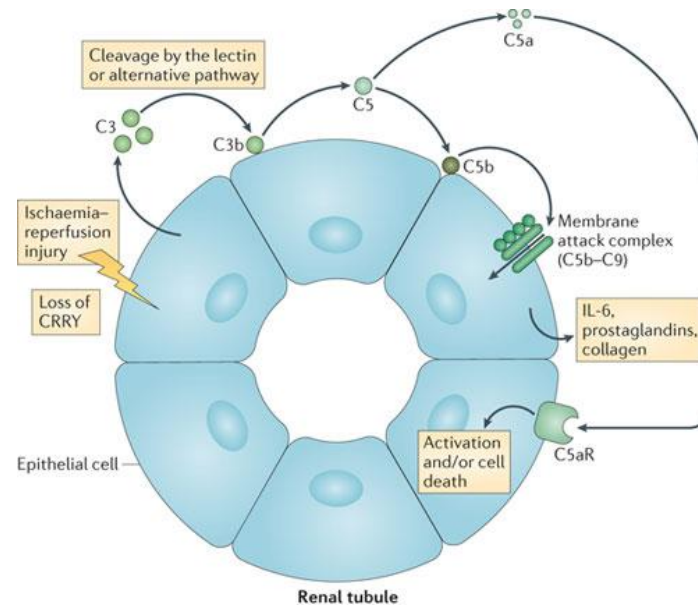
TLR: amplificación de la respuesta



Vías Aloinmunes activadas por TLR. La injuria aguda por stress oxidativo (por muerte cerebral o isquemia) induce la liberación de DAMPs que activan TLR expresados por leucocitos, produciendo citoquinas y factores de crecimiento.

El sistema del COMPLEMENTO participa también en la inducción de daño tisular asociado al fenómeno de isquemia-reperfusión

Los niveles de C3 “LOCAL” aumentan en función de la duración de la isquemia fría, y tienen su pico a las 48 h post-Tx



Nature Reviews | Immunology

El daño tisular es inducido merced a la actividad pro-inflamatoria de C5a y a la acción citotóxica ejercida de modo directo por el CAM

Factores que influyen en la sobrevida del injerto

4. Factores intrínsecos del receptor

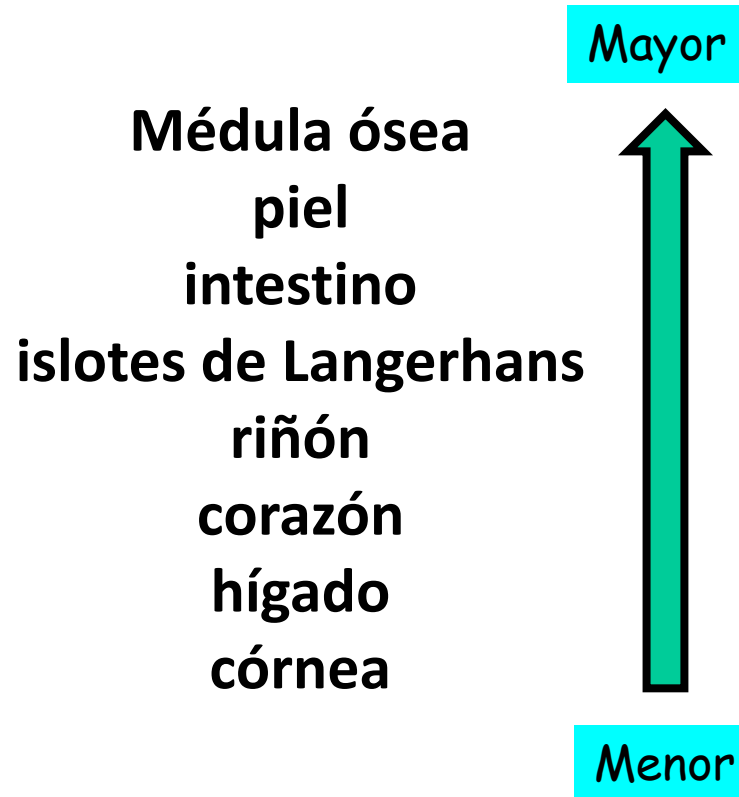
- Enfermedad de base (a veces hay recidiva)
- Edad del receptor
- Sensibilización
- Desarrollo de respuesta inmune *de novo*

Factores que influyen en la sobrevida del injerto

5. Inmunosupresión

Hay diferentes protocolos de inmunosupresión que varían según el riesgo inmunológico y el centro de trasplante

Susceptibilidad de diferentes órganos sólidos al rechazo (inmunogenicidad)



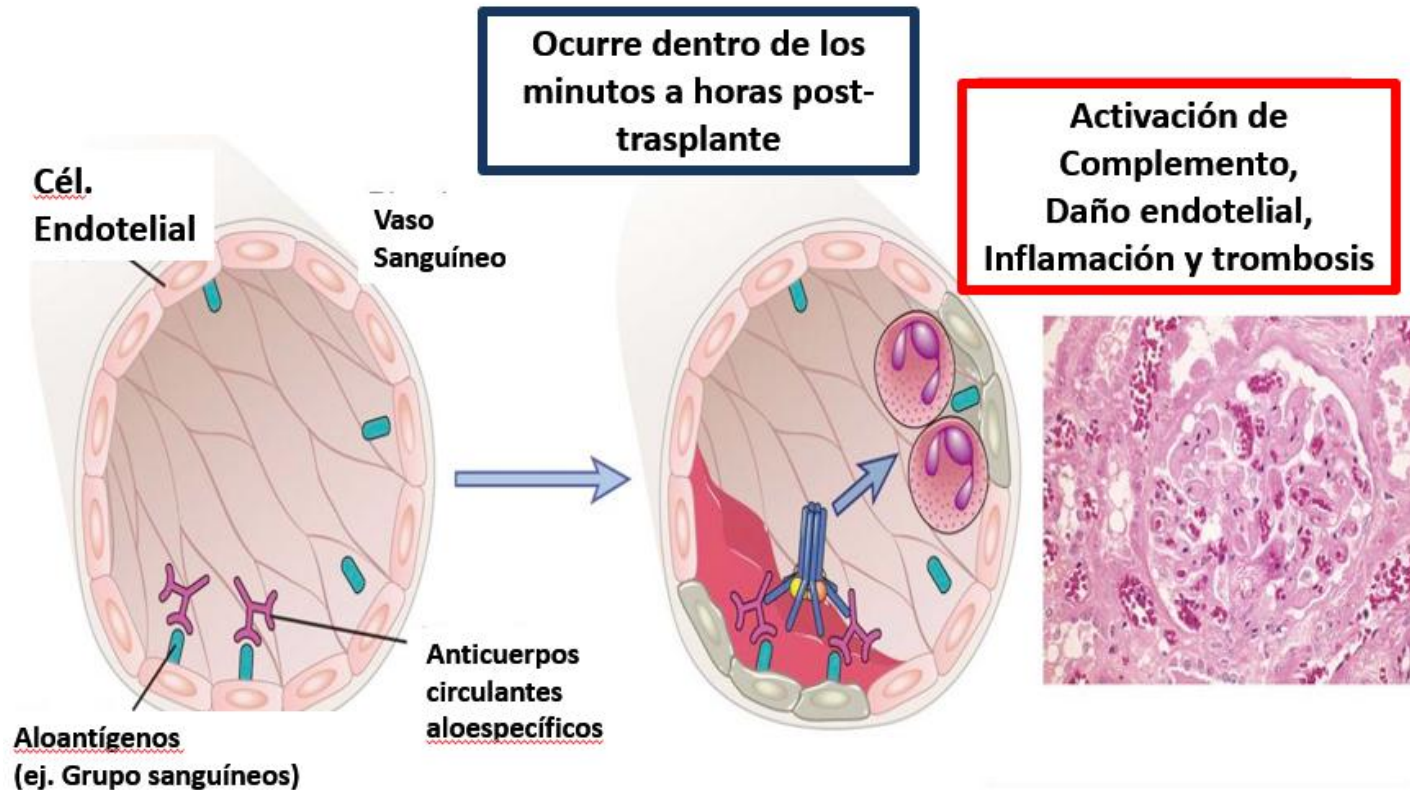
¿Cuál es el blanco de las células efectoras en los tejidos?

- HLA I y II: pueden ser los blancos de LT y Ac (pero el rechazo aún ocurre en ausencia de MHC)...
- Ag menores.
- Neo-antígenos.
- Ag secuestrados.

Atendiendo al tiempo transcurrido desde la concreción del trasplante y a los mecanismos inmunes involucrados, el rechazo de un órgano trasplantado puede clasificarse como:

- Rechazo hiperagudo humoral**
- Rechazo agudo (celular y/o humoral)**
- Rechazo crónico (celular y/o humoral)**

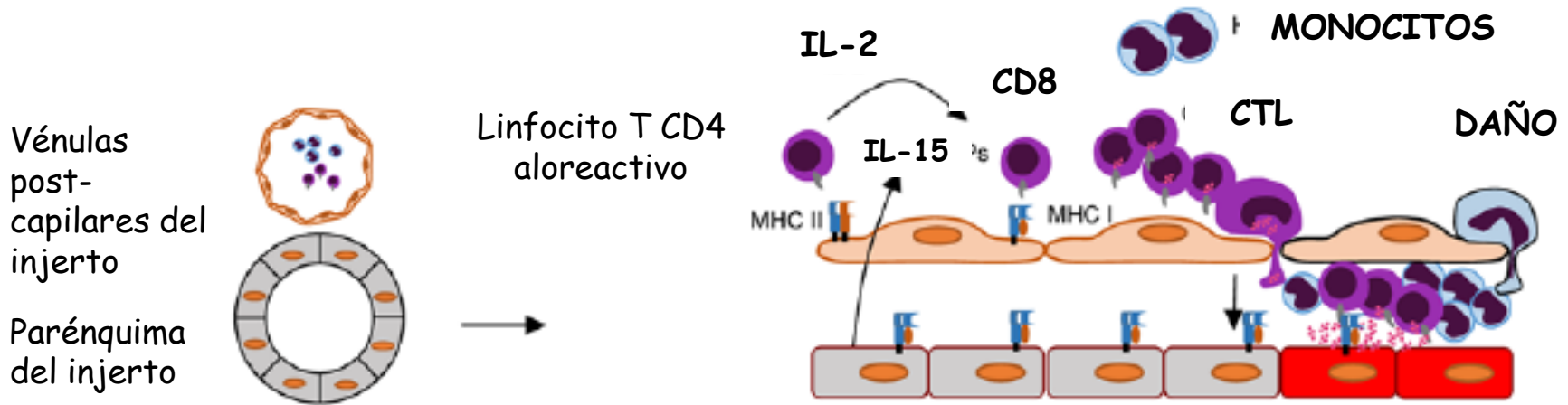
Rechazo Hiperagudo Renal



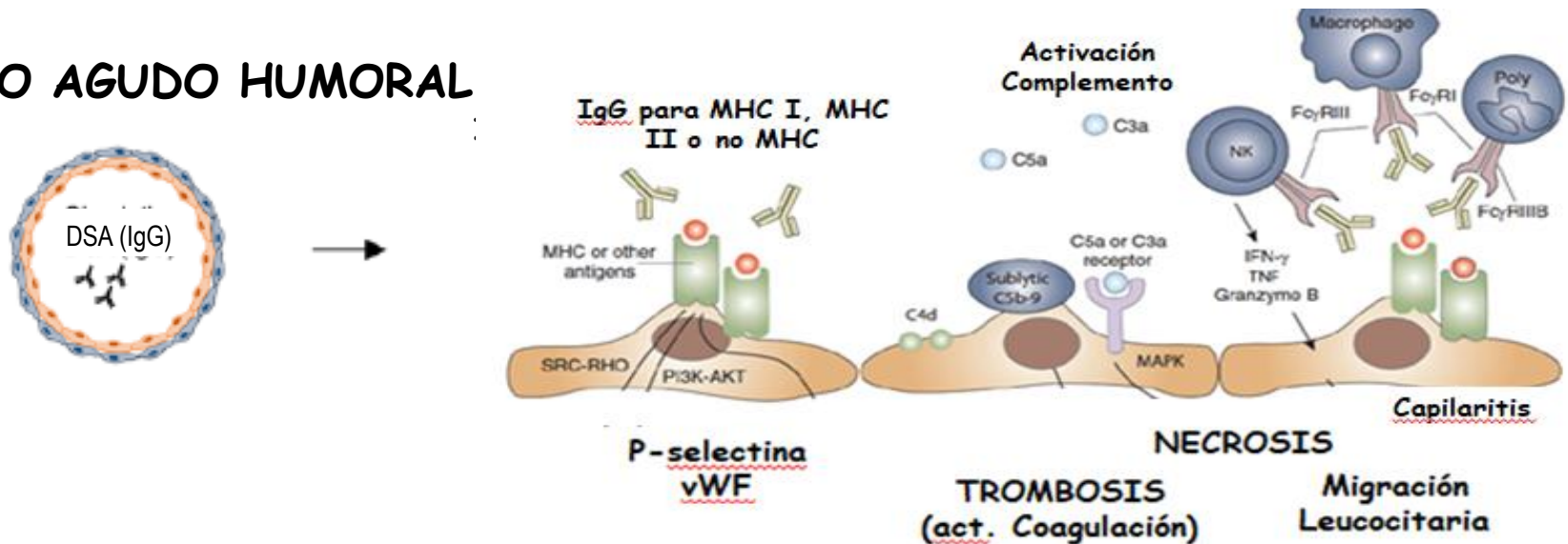
1. Aloanticuerpos preformados dirigidos contra antígenos ABO o moléculas del CMH expresados por el endotelio.
2. Activación del complemento.
3. Marginación y activación de neutrófilos.
4. Desarrollo de una respuesta inflamatoria y trombótica.
5. Oclusión del vaso.

Rechazo Agudo Renal

RECHAZO AGUDO CELULAR

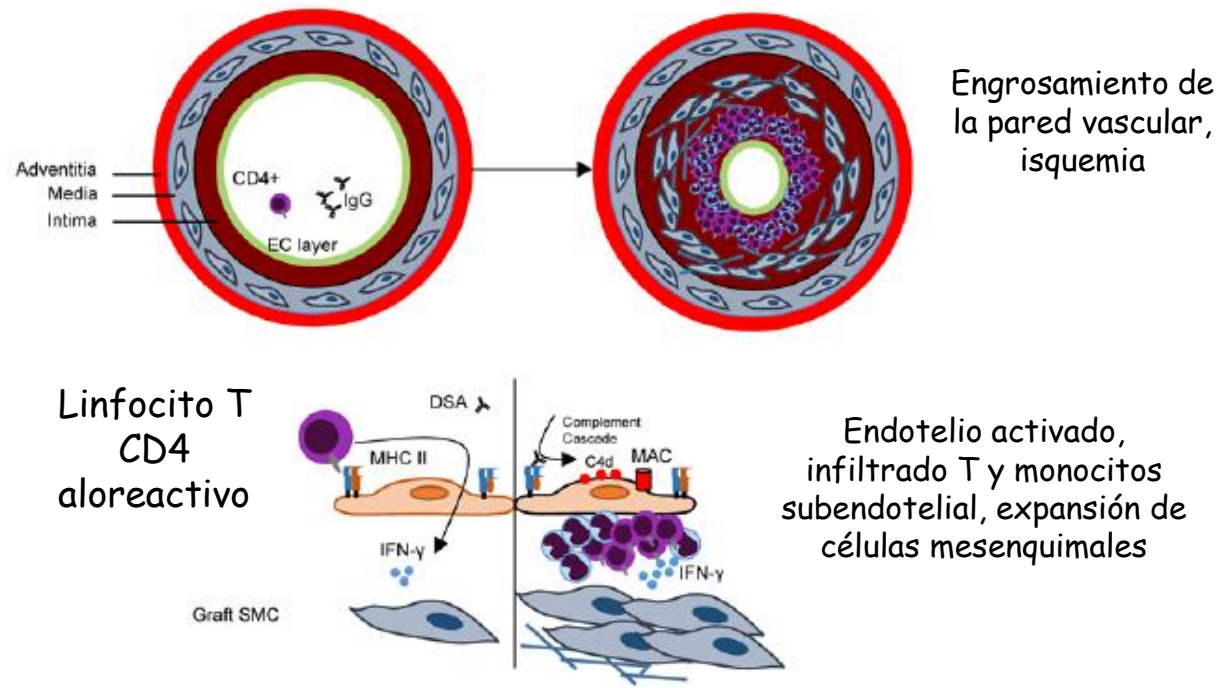


RECHAZO AGUDO HUMORAL



Rechazo Cronico Renal (enfermedad vascular del injerto)

Chronic Rejection



LT CD4 y CD8+ aloreactivos activados, en primer lugar, por vía indirecta.

Macrófagos: liberación de **factores pro-fibróticos**.

Aloanticuerpos.

Endotelitis y daño endotelial.

Engrosamiento de la íntima arterial por proliferación de células musculares, fibrosis concéntrica y formación de placas ateromatosas.

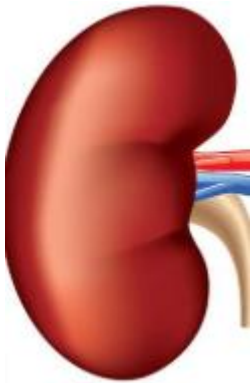
Engrosamiento progresivo de la pared arterial (vasculopatía del injerto)

¿Cómo evitamos el rechazo y el daño?

- 1. Tipificación.**
- 2. Cross Match.**
- 3. Inmunosupresión.**

Tipificación...¿siempre?

SI



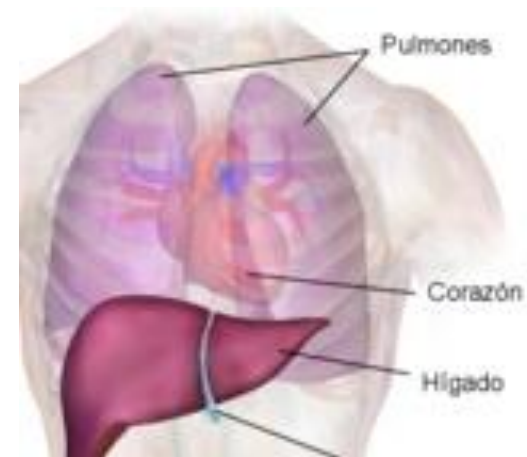
¿Porque?

¿Qué se tipifica?

HLA-A, -B y -DR

Compatibilidad ABO

NO



¿Qué se valora y prioriza?

Tamaño del órgano, grupo sanguíneo y serología

Valorar la serología del Donante y Receptor
(ej: donante positivo para CMV a receptor
negativo para CMV)

*No es necesaria la compatibilidad absoluta
¿Porqué?*

Técnicas de tipificación de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA). Clasificación.

A. Técnicas serológicas: basadas en el empleo de células viables

Microlinfocitotoxicidad en placas de Terasaki.

B. Técnicas moleculares: basadas en el empleo de ADN de sangre o tejidos

SSP: PCR con cebadores específicos de secuencia.

SSOP: PCR con cebadores específicos de locus e hibridación con sondas específicas de alelos marcadas.

SBT: Secuenciación directa.

C. Otras: RFLP, SSCP, Luminex.

COMPATIBILIDAD ENTRE DONANTES Y RECEPTORES

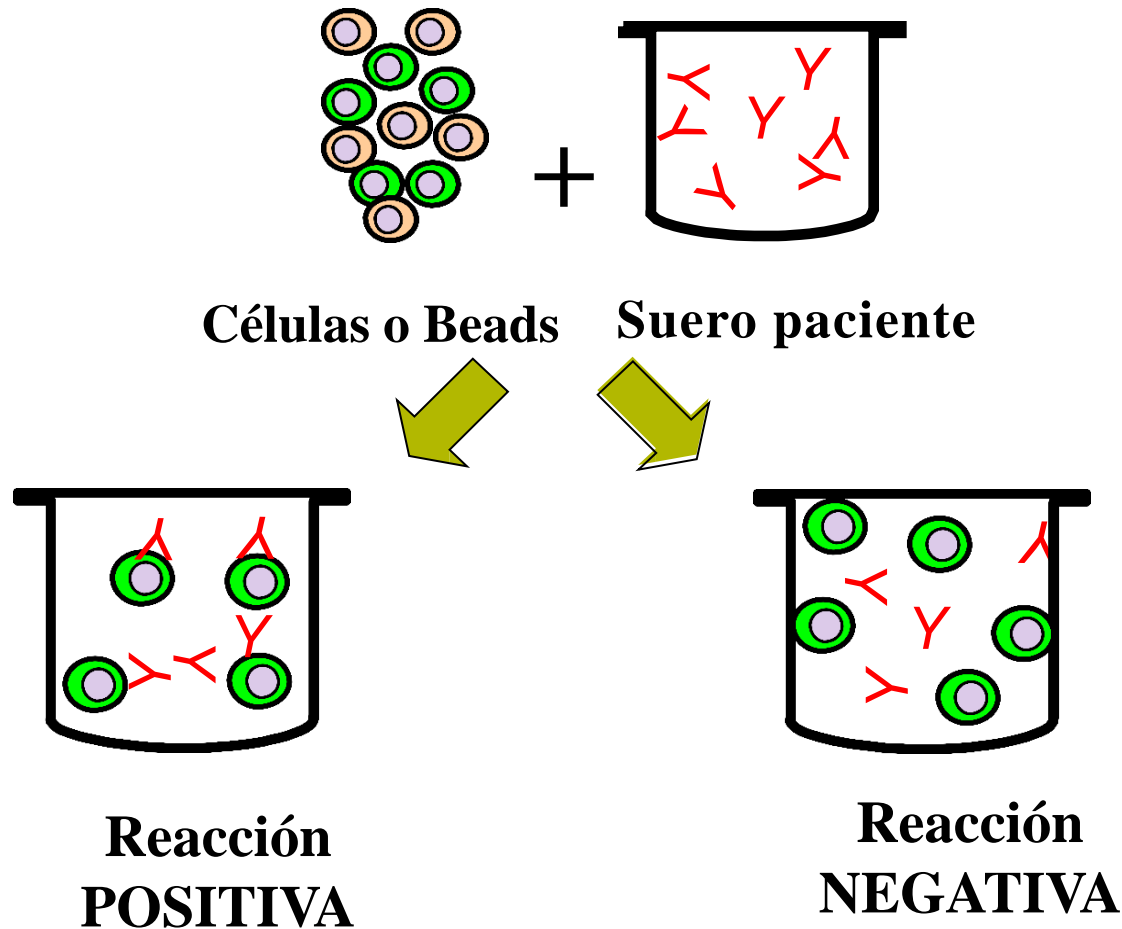
Recomendaciones

- En todos los candidatos a la espera de un trasplante renal ha de determinarse el grupo sanguíneo ABO y los fenotipos HLA-A, B y DR.
- A fin de evitar un rechazo hiperagudo, debe efectuarse una prueba de histocompatibilidad de linfocitos antes de cada trasplante de riñón y de riñón/páncreas combinado

¿Cómo evitamos el rechazo
hiperagudo?

Detectando Ac anti HLA

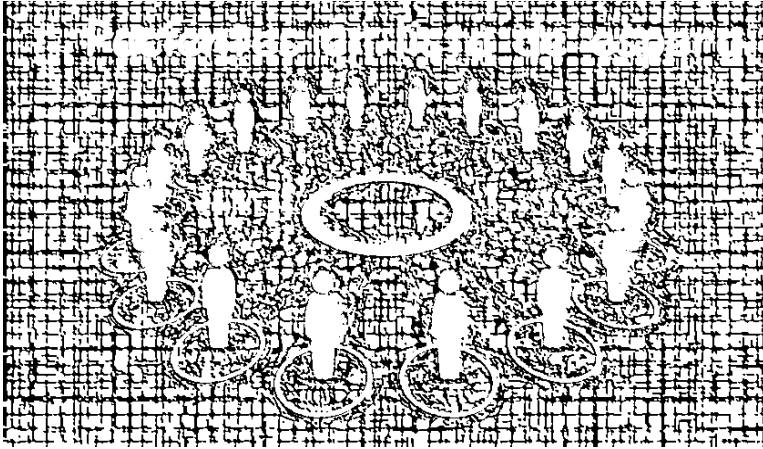
- Técnica: Cross-Match.



Objetivos de la detección de anticuerpos anti HLA

- ¿Hay anticuerpos presentes?
 - Screening del suero/PRA
- ¿Los anticuerpos son clínicamente relevantes?
 - Especificidad y capacidad de fijar complemento

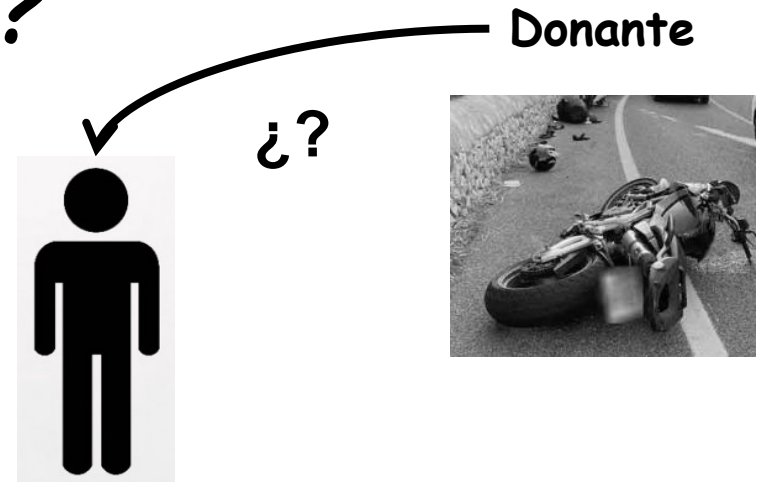
¿Cuándo debe hacerse Cross Match?



1) Paciente en lista de espera.



Cross-match final contra panel

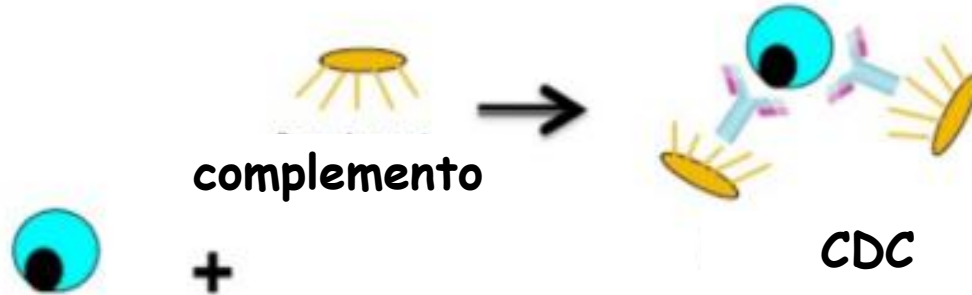


2) Paciente en lista de espera al que se le asignó un posible donante.



Cross-match final contra dador

Ensayo celular



Linfocitos del donante

+

complemento

CDC

Ac anti Ig conjugada a fluorocromo

Citometría de Flujo

Suero del receptor

Ag HLA puificados e inmovilizados

ELISA

Ensayo en Fase Sólida

Ag HLA pegados a microesferas

Ac anti Ig conjugada a fluorocromo

Luminex

Pre-sensibilización

- **¿Se valora siempre?...NO (sólo en Tx renal, por ahora...)**
- **¿La presensibilización es una contraindicación absoluta para el trasplante?...NO (a veces, la necesidad clínica hace que se intente realizar el Tx, previo a una desensibilización con plasmaféresis, depleción de linfocitos B e inmunosupresión).**

Terapias de Desensibilización

- Plasmaféresis
- IVIG
- Rituximab (anti-CD20)

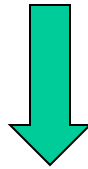
ANTIGUO ESCENARIO

XM (+) → CONTRAINDICACION Tx

XM (-) → BAJO RIESGO

CAMBIO DE CONCEPTO

DEFINIR RIESGO



TOMA DE DECISION

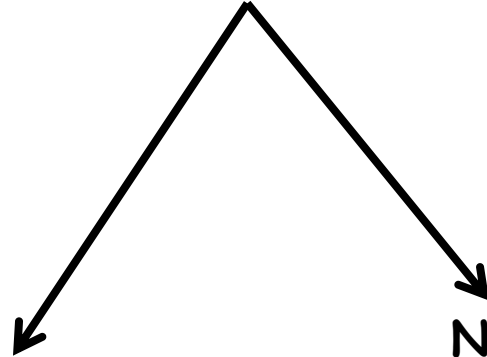
EXITO



FRACASO

CLASIFICACION DE LOS INMUNOSUPRESORES

DE INDUCCION



DEPLETANTES



Ac Policlonales
(Globulina anti-
timocítica,
ATG)

NO DEPLETANTES



Ac
Monoclonales
(Basiliximab)

DE MANTENIMIENTO

→ CORTICOIDES

→ INHIBIDORES DE
CALCINEURINA
(ciclosporina, tacrolimus)

→ INHIBIDORES DE mTOR
(rapamicina)

→ INHIBIDORES DE Síntesis de
Nucleótidos (azatioprina,
micofenolatos, leflunomida)

→ BLOQUEANTES DE LA
COESTIMULACION
(belatacept)

LEY 27.447

TRASPLANTE DE ORGANOS, TEJIDOS Y CELULAS

3 de agosto de 2018

✓ Consentimiento presunto

**TRASPLANTE DE CELULAS
PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS (TCPH)**

Objetivos del TCPH.

Proveer células progenitoras hematopoyéticas (CPH) como tratamiento para diversas patologías, tales como fallos medulares y metabólicos, inmunodeficiencias, ciertos tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas, entre otras.

Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH)

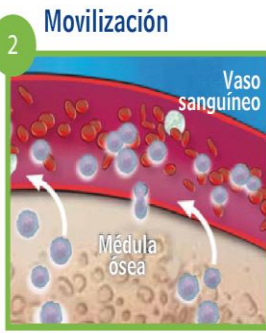
- Células CD34⁺CD38⁻ y negativas para la expresión de los marcadores propios a los diferentes linajes hematopoyéticos.
- Representan el 1% de las células de la médula ósea y del 0,1 al 0,01% de los leucocitos totales en sangre periférica.
- Pueden obtenerse de cordón umbilical, médula ósea o sangre periférica (donantes pre-tratados con agentes que las movilizan hacia la circulación)

Esquema general del proceso de TCPH obtenidas de sangre periférica.

Tomado de “Guía práctica para el personal de enfermería y otros profesionales de la atención sanitaria relacionados” European Group of Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)



Inyecciones de agentes de movilización



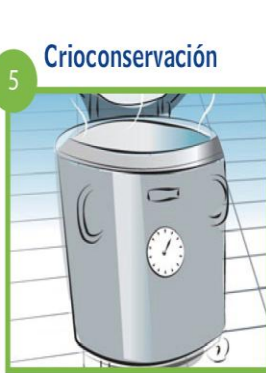
Las células madre son estimuladas a pasar al torrente sanguíneo desde el espacio de la médula ósea



Recogida de las células madre movilizadas desde la sangre utilizando una máquina de aféresis



Las células madre recogidas se conservan en bolsas de infusión



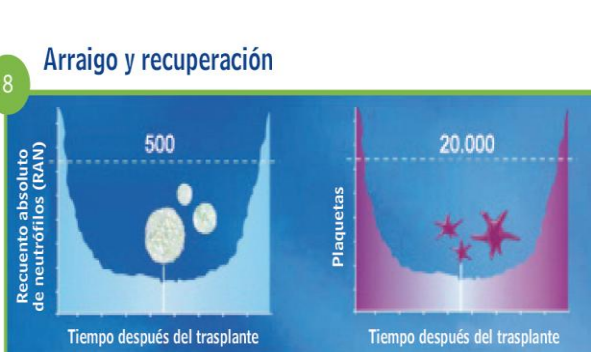
Congelación de las células madre para su utilización después de completar el régimen de preparación



Administración del régimen preparatorio previsto para destruir cualquier célula cancerosa remanente y dejar sitio para que vivan las nuevas células



Monitoreo del *engraftment* en el paciente trasplantado (prendimiento del trasplante)



- Al ser transferidas por vía parenteral las CPH se asientan en la médula ósea.
- En pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia mieloablativa, la administración de CPH es capaz de regenerar un sistema hematopoyético completo que incluye glóbulos rojos, plaquetas, leucocitos, macrófagos alveolares (pulmón), células de Kupffer (hígado), microglía (SNC), osteoclastos (hueso) y células de Langerhans (piel).

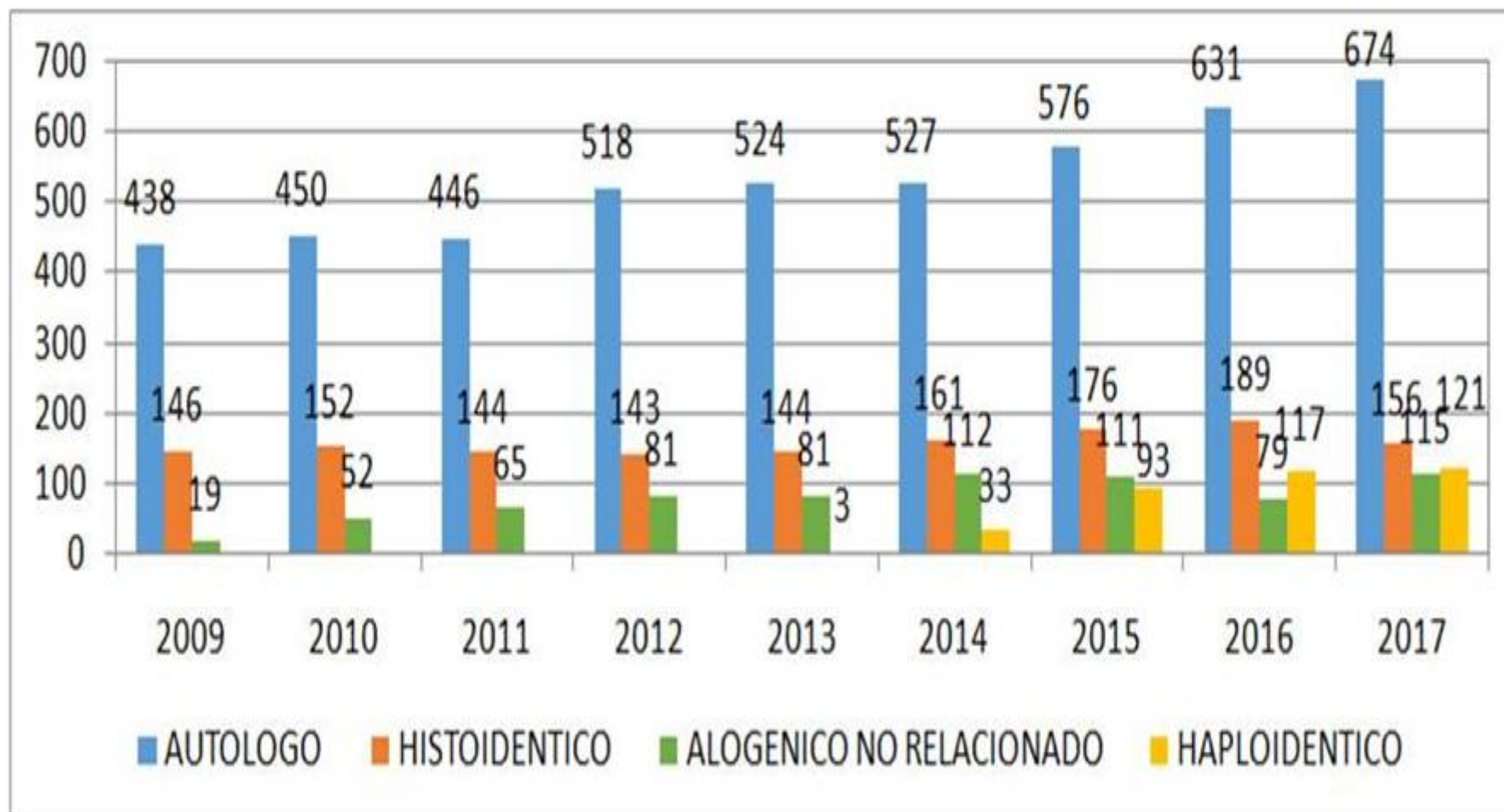
Tipos de TCPH

Según el tipo de donante	
AUTÓLOGO	Las CPH son del propio paciente, obtenidas antes de administrar altas dosis de quimio/radioterapia.
SINGENEICO	Realizado con hermanos gemelos univitelinos.
ALOGÉNICO	Distinto a un gemelo univitelino
	<ul style="list-style-type: none">• Donante RELACIONADO HISTOIDÉNTICO.• Donante RELACIONADO HAPLOIDÉNTICO.• Donante NO RELACIONADO (obtenido a partir de los distintos registros internacionales; puede ser histoidéntico, haploidéntico)

Según la fuente de CPH
MÉDULA ÓSEA
SANGRE PERIFÉRICA
CORDÓN UMBILICAL

Tomado de “Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Capítulo: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas”.
http://www.sah.org.ar/guias_hematolo_2019.asp

Actividad del TCPH en Argentina desde el año 2009 hasta el año 2017



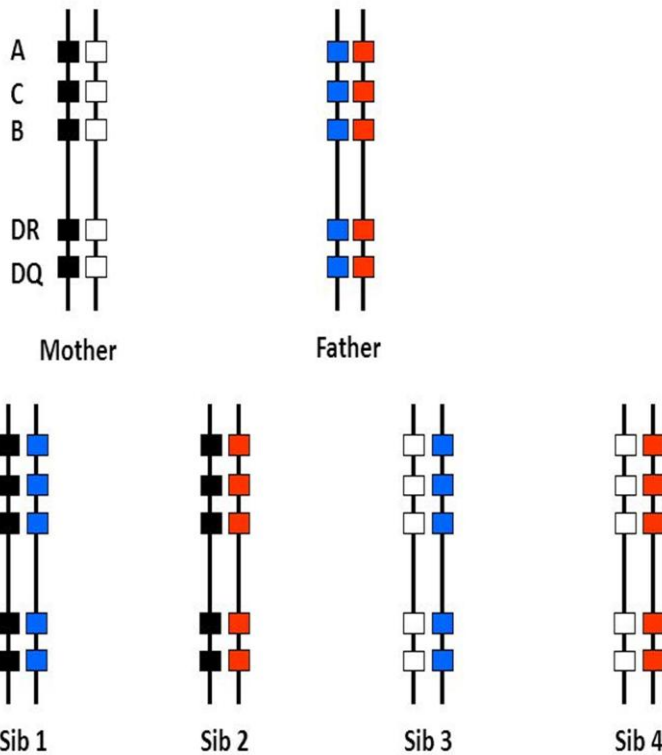
Tomado de la Tesis Doctoral del Dr. Mariano Berro, Hospital Austral.

TCPH autólogo.

- Es el más simple de todos los TCPH.
- Se realiza en pacientes portadores de patologías quimiosensibles.
- Los pacientes son sometidos a altas dosis de quimio-radioterapia mieloablativa y, a fin de evitar la aplasia sostenida, reciben sus propias CPH para lograr la recuperación hematopoyética.

Para los **trasplantes alogénicos** es necesario realizar estudios de **Tipificación de las moléculas HLA del donante y receptor**

HLA inheritance



25% chance of having an HLA matched sibling
50% chance of having a haploidentical sibling

- Técnicas serológicas (baja resolución).
- En la actualidad la **tipificación se realiza utilizando técnicas de Biología Molecular** en la que se estudian los genes del individuo. Existen **técnicas de resolución intermedia** (para la mayoría de los casos de trasplantes relacionados) o **técnicas de alta resolución** (para trasplantes no relacionados).

Conceptos a tener en cuenta cuando hablamos de TCPH

1. **Rechazo** del trasplante.
2. ***Engraftment*** del trasplante.
3. **Enfermedad de injerto contra huésped** (EICH o GVHD, por sus siglas en inglés).
4. **Injerto contra leucemia** (ICL o GVL, por sus siglas en inglés).
5. **Preacondicionamiento del paciente y regímenes de inmunosupresión.**
6. **Infecciones** en el paciente trasplantado.

1. RECHAZO del trasplante

- Es una complicación de los trasplantes alogénicos.
- De acuerdo al momento de aparición recibe el nombre de:
 - **Falla primaria del injerto:** no se detecta la presencia de neutrófilos circulantes (no hubo engraftment).
 - **Falla secundaria del injerto:** si bien existe un *engraftment* inicial, este luego pierde su función y se acompaña de citopenias severas con médula ósea aplásica.
- Su incidencia es del 4-20% para los trasplantes histoidénticos.
- Esta situación sólo puede resolverse mediante un re-trasplante.

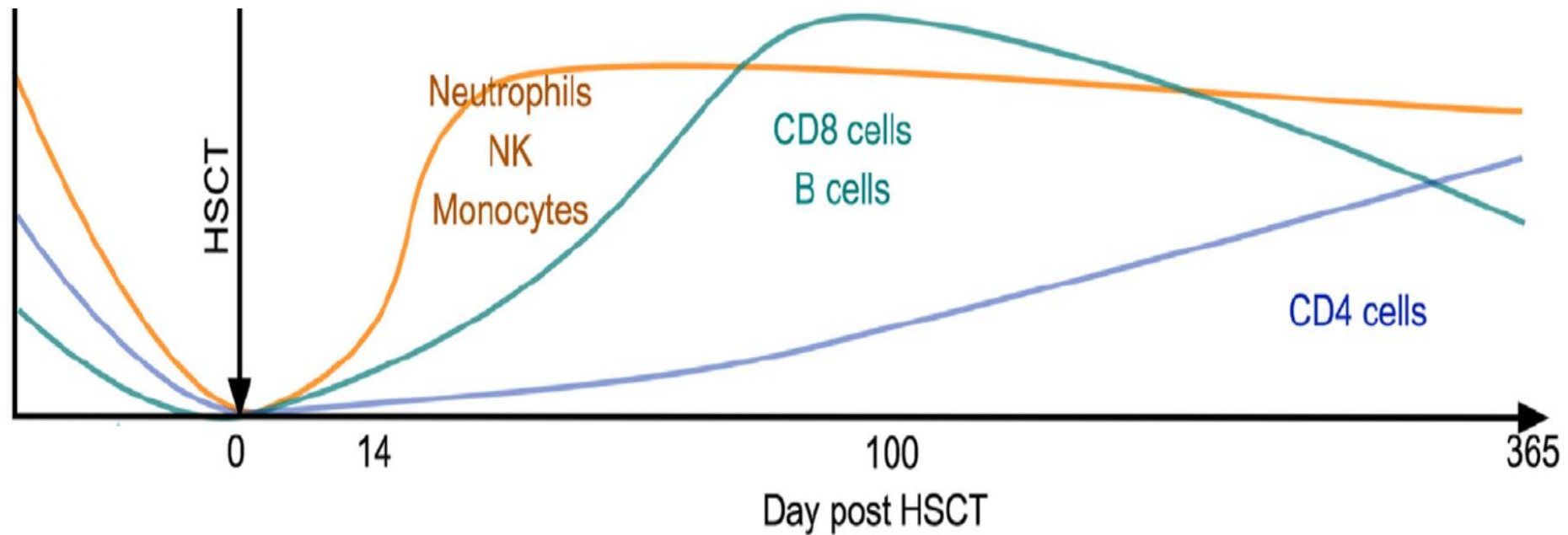
2. *ENGRAFMENT* del trasplante

- Una vez administradas en el paciente, las CPH se asientan en la médula ósea y las progenies comienzan a desarrollarse.
- Para los trasplantes alogénicos, a fin de determinar si las células circulantes en el paciente trasplantado son del paciente, del donante o de ambos, se realiza el

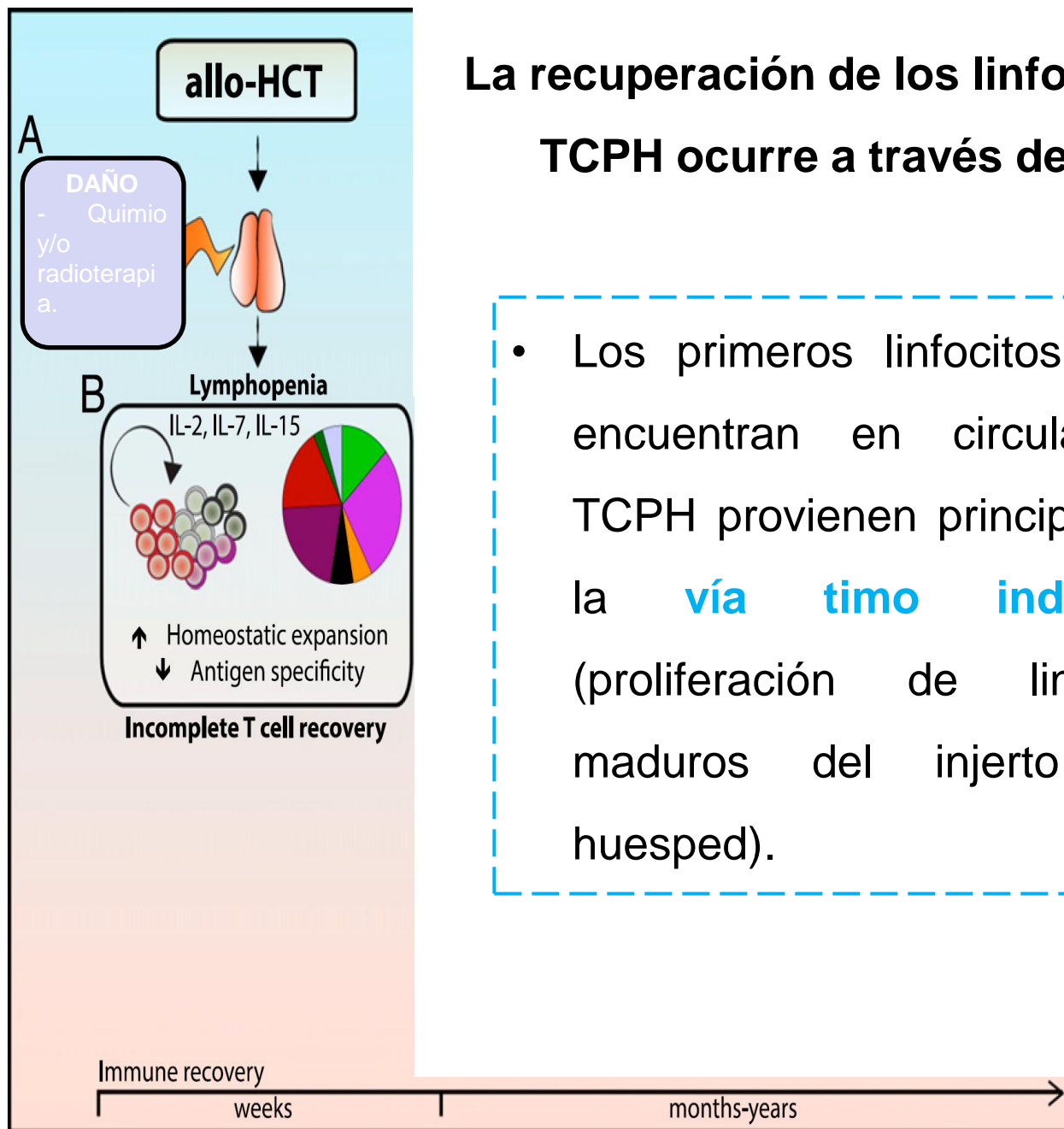
ESTUDIO de QUIMERISMO post TCPH

- ✓ El objetivo del estudio de quimerismo es detectar el origen (propio, del donante o mixto) de las células circulantes en una muestra de sangre periférica post trasplante del paciente.
- ✓ Se analizan regiones polimórficas del ADN.
- ✓ Se necesita una muestra del donante, una muestra pre-trasplante del paciente y la muestra de control de seguimiento post-trasplante.

- El éxito en el *engraftment* y la aparición de las distintas progenies dependen de numerosas variables entre las cuales se incluyen la edad del paciente, el tipo de trasplante (autólogo, alogénico, relacionado, no-relacionado), la fuente de CPH, el régimen de preacondicionamiento e inmunosupresión, entre otros.

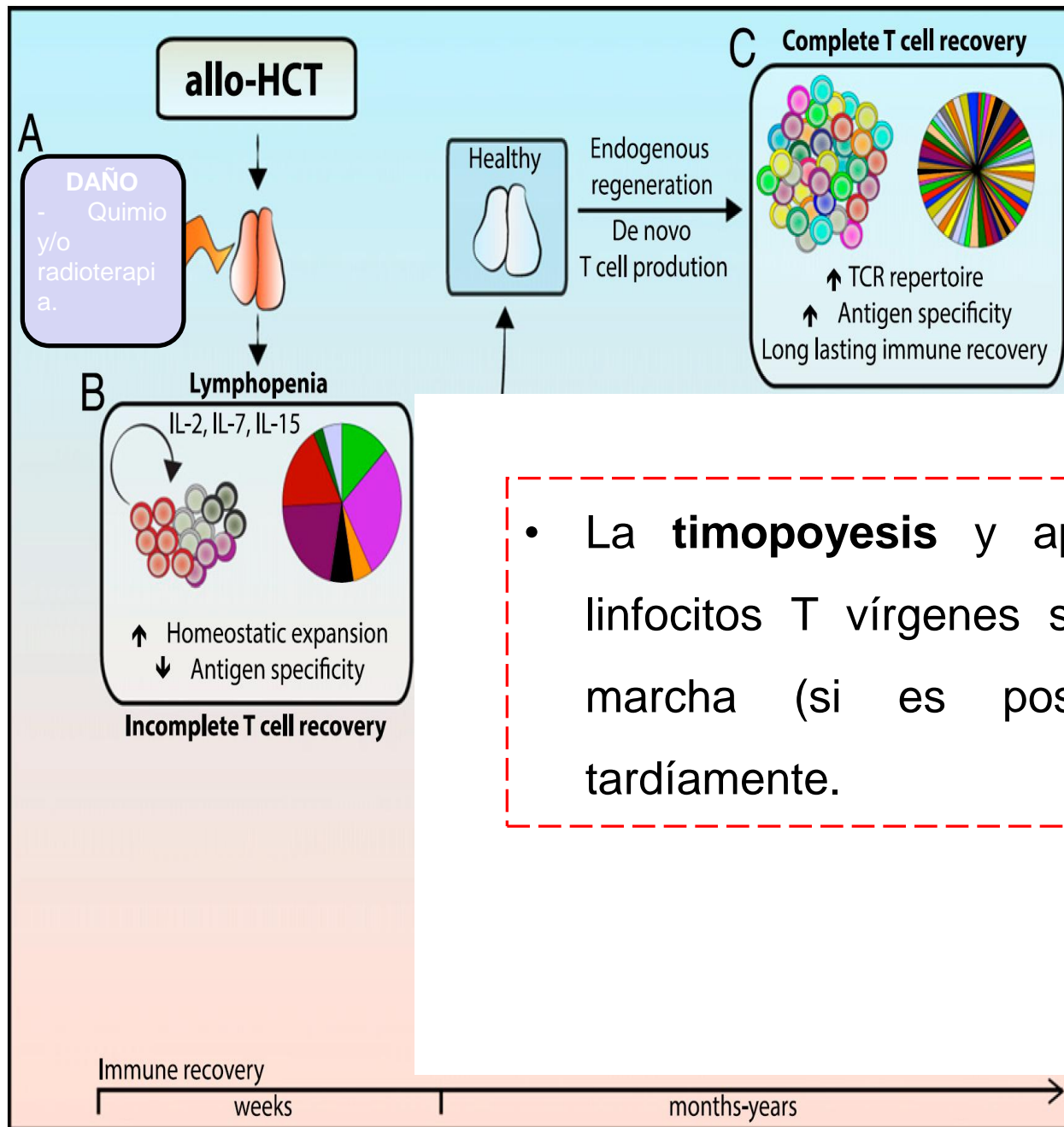


**¿Cómo es la recuperación de los
linfocitos T post TCPH?**



La recuperación de los linfocitos T post-TCPH ocurre a través de dos vías

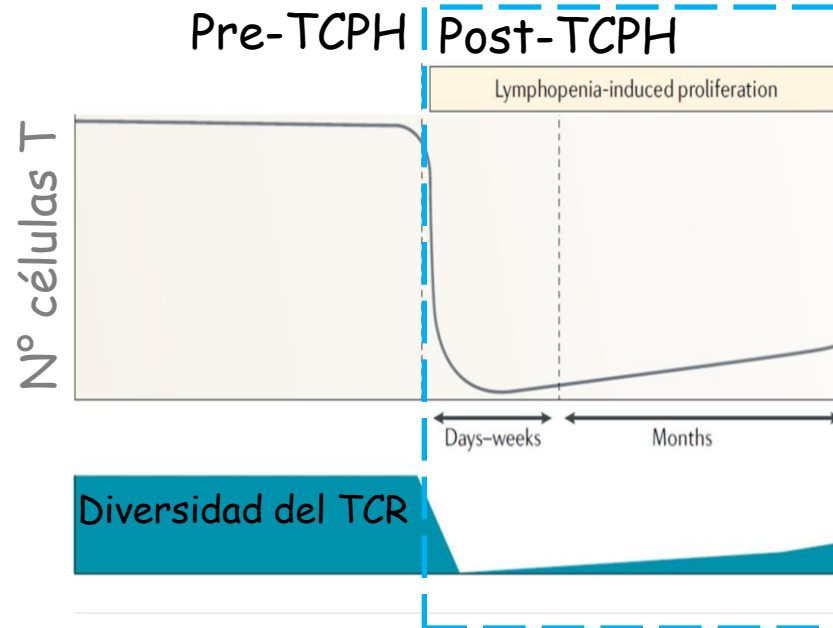
- Los primeros linfocitos T que se encuentran en circulación post TCPH provienen principalmente de la **vía timo independiente** (proliferación de linfocitos T maduros del injerto y/o del huesped).



- La **timopoyesis** y aparición de linfocitos T vírgenes se pone en marcha (si es posible) más tardíamente.

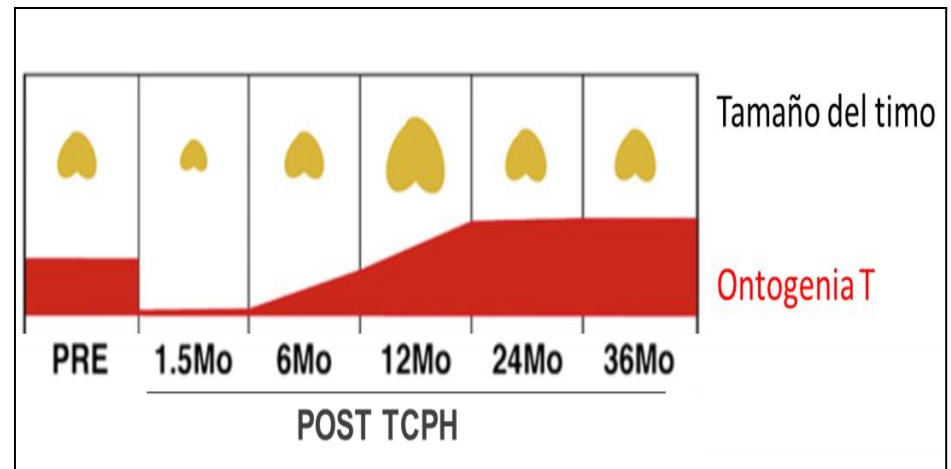
Recuperación de los linfocitos T

- Los primeros linfocitos T que se encuentran en circulación post TCPH provienen principalmente de la **vía timo independiente** (proliferación de linfocitos T maduros del injerto y/o del dador).

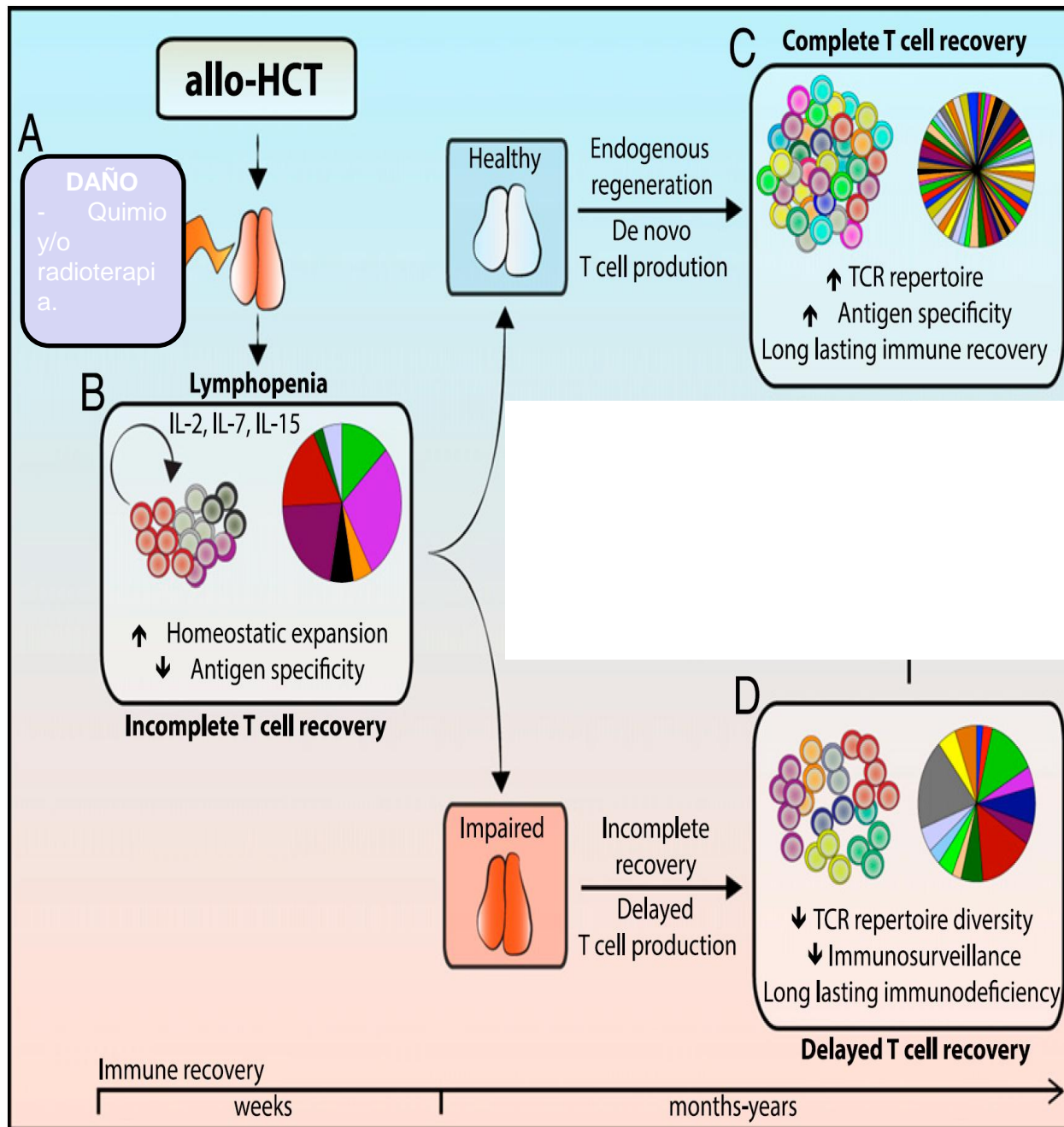


Modificado de Nat Rev Immunol. 2018 ;18:363.

- La **timopoyesis** y aparición de linfocitos T vírgenes se pone en marcha (si es posible) más tardíamente.



Modificado de Biol Blood Marrow Transplant 16:S133-S137, 2010

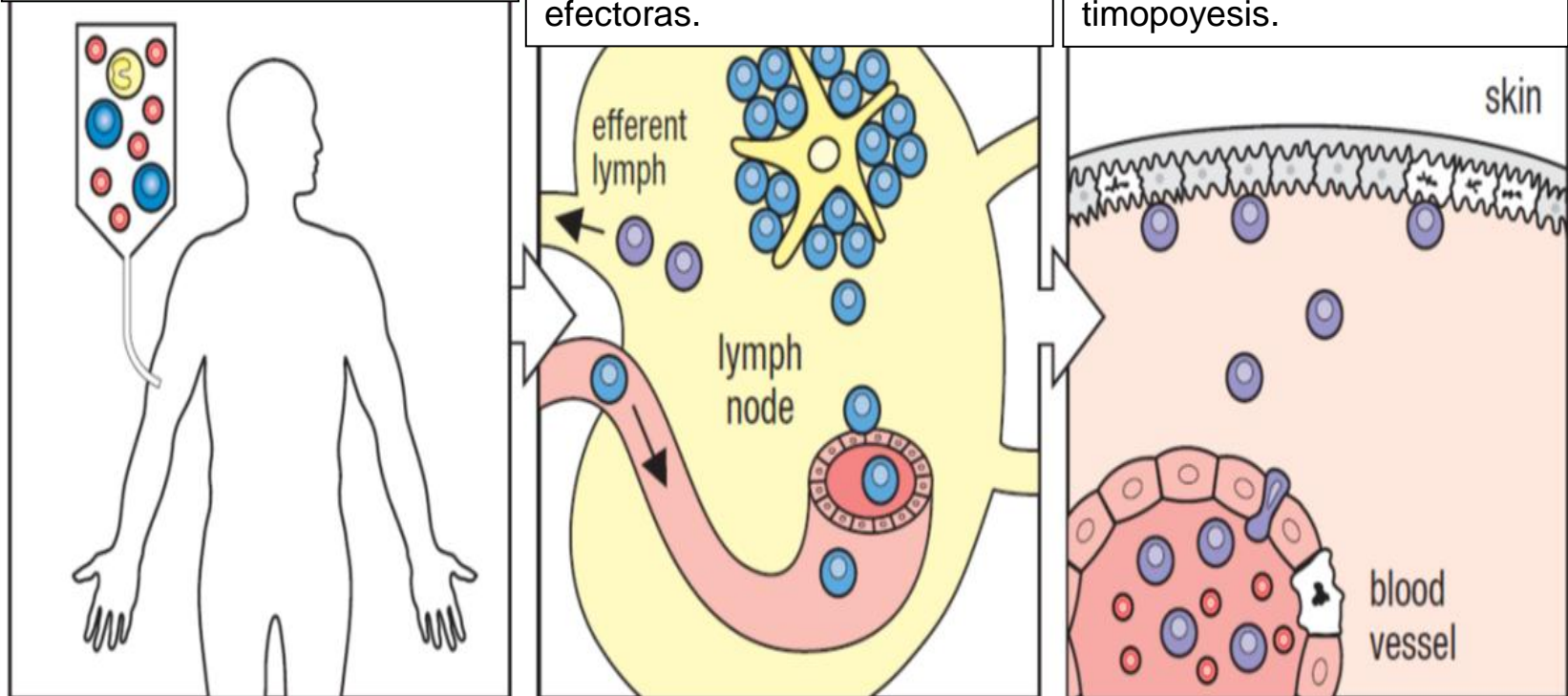


3. Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH o GVHD)

La enfermedad de injerto contra huésped se produce por la presencia de células T maduras y células T de memoria del donante presentes en el injerto.

Las células T aloreactivas del donante reconocen las moléculas HLA diferentes del receptor en los órganos linfáticos secundarios, se activan, proliferan y se diferencian a células T efectoras.

Los principales órganos del huésped que son dañados por las células T efectoras aloreactivas son la piel, el intestino y el hígado. También se daña el timo lo cual puede dificultar la timopoyesis.



EICH Aguda: Inflamación sistémica por citoquinas proinflamatorias, rash (piel), colestasis (hígado), diarrea (tracto gastrointestinal)

EICH Crónica: piel (esclerodema), pulmón (bronquiolitis obliterativa), articulaciones, hígado (colestasis), mucosas (Lichen planus)

4. Injerto Contra Leucemia (ICL o GVL)

- La presencia de linfocitos T maduros en el TCPH alogénico permite que estas células reconozcan aloantígenos en las células leucémicas residuales, eliminándolas.
- Este efecto es de crucial importancia a fin de erradicar la leucemia en el paciente trasplantado.
- Los linfocitos T vírgenes del dador post- timopoyesis son tolerantes para los aloantígenos y no pueden mediar el efecto de ICL.
- La infusión de linfocitos del dador (DLI por sus siglas en inglés) le ofrece al paciente linfocitos T del dador, capaces de reconocer los aloantígenos presentes en las células tumorales.

5. Pre-acondicionamiento del paciente y regímenes de inmunosupresión

- **Trasplante autólogo:**

Es precedido por altas dosis de quimio/radioterapia mieloablativas, ya que el acondicionamiento es la única herramienta anti-tumoral en este escenario.

- **Trasplante alogénico:**

- El pre-acondicionamiento puede ser **mieloablativo** o **no-mieloablativo**.
- Los esquemas inmunosupresores suelen inhibir a la calcineurina, impidiendo la activación de las células T.

Prevención de la EICH:

- Para los trasplantes no-relacionados, se pueden depletar las células T *in vitro* o *in vivo*, a fin de prevenir la EICH. Sin embargo, esto se asocia con menor *engraftment* y menor efecto ICL.
- Para los trasplantes haploidénticos, hoy en día se administra post trasplante ciclofosfamida a fin de eliminar *in vivo* a las células aloreactivas que proliferan activamente.

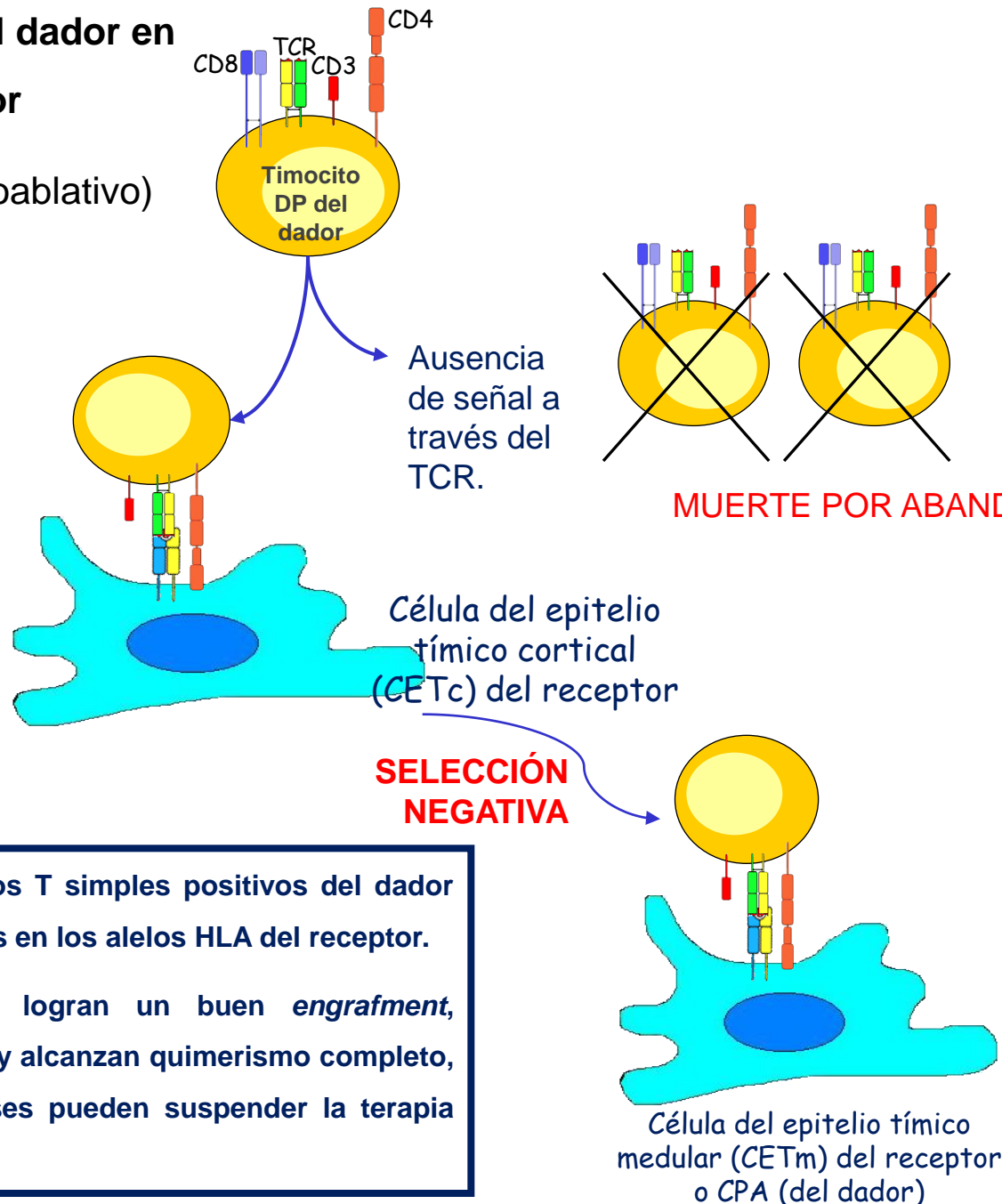
6. Infecciones en el paciente trasplantado

- Previo al *engraftment* las infecciones más prevalentes son las bacterianas.
- Una vez iniciada la recuperación hematopoyética se agrega el riesgo de infecciones virales y fúngicas.
- En los trasplante alogénicos donde se desarrolle EICH que se deba ser tratada con altas dosis de esteroides, estos riesgos pueden sostenerse más allá de los primeros 3 meses.

Ontogenia de timocitos del dador en el timo del receptor

(pre-acondicionamiento mieloablativo)

SELECCIÓN POSITIVA



- Emigran del timo linfocitos T simples positivos del dador tolerantes a las diferencias en los alelos HLA del receptor.
- Aquellos pacientes que logran un buen *engraftment*, recuperan la timopoyesis y alcanzan quimerismo completo, con el correr de los meses pueden suspender la terapia inmunosupresora.

**Ser donante de CPH
es un acto voluntario,
libre,
gratuito y
solidario**



<https://www.incucai.gov.ar/index.php/institucional/lineamientos-estrategicos/20-lineas-de-accion/66-registro-nacional-de-donantes-de-cph>

El acto de donación de CPH consta de dos instancias: la inscripción y la donación.

- 1. La inscripción** de los donantes se realiza en los Centros de Donación permanentes habilitados en los Servicios de Hemoterapia y Bancos de Sangre de todo el país.
<https://www.argentina.gob.ar/donar-medula/donde>
2. Para inscribirse como donante hay que donar sangre normalmente (450 ml) y firmar un consentimiento informado que autoriza a estudiar el código genético (HLA) de las células.
3. La sangre es analizada para descartar enfermedades infectocontagiosas.
4. Los datos genéticos son confidenciales y anónimos, ingresan a la base de datos informatizada del Registro bajo código de barras.
5. Cuando un paciente necesita un trasplante de médula ósea y existe un inscripto con datos genéticos idénticos, el Registro lo llama para confirmar su decisión. Si el donante confirma su voluntad, el Registro coordina el encuentro con el equipo médico. La donación no es inmediata.
- 6. El equipo médico analiza el estado de salud del donante y el Registro le informa los pasos a seguir para donar sus células.**
- 7. Se realiza la extracción de células utilizando la técnica elegida por el donante.**
- 8. Las células extraídas son enviadas al lugar donde se encuentra el paciente y se realiza el trasplante que le permitirá seguir viviendo y reintegrarse sano a la sociedad.**

¿Dónde se puede obtener más información sobre el tema?

<https://www.argentina.gob.ar/donar-medula>

www.marrow.org

www.fcarreras.es

Gracias