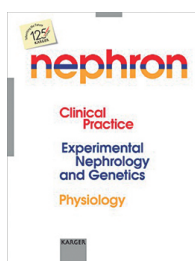


Editor: Hernán Trimarchi



Chimerism and Tolerance Induction in Kidney Transplantation

Opas Traitanon, Lorenzo Gallon

Nephron 2015;129:34–38

Chimerism is a state in which bone marrow hematopoietic stem cells from two genetically different animals coexist. To date, the approach has been used successfully to induce the state of immunologic tolerance in the animal models and is now being evaluated in clinical trials of both HLA-identical and HLA-mismatched living-donor kidney

transplant recipients in some transplant centers with varying degrees of success. Although the results are promising, the current conditioning regimens are not optimal and longer-term follow up and multicenter studies are needed to ensure the efficacy and safety of the procedures.

Quimerismo e inducción de la tolerancia en el trasplante renal. La utopía comienza a hacerse realidad y se abre a los otros órganos

Comentado por: Hernán Trimarchi

Servicio de Nefrología del Hospital Británico de Buenos Aires; Equipo de Trasplante Renal del Hospital Británico de Buenos Aires

La evolución de las terapias inmunosupresoras en las dos últimas décadas ha llevado a bajar las tasas de rechazo y mejoría de los resultados de aloinjertos a corto plazo en receptores de trasplante de riñón, sin una significativa mejoría a largo plazo en la supervivencia del injerto. Las injurias aloinmunes crónicas, así como la toxicidad de las drogas inmunosupresoras siguen siendo un problema, a pesar de la minimización o la combinación de las mismas en los llamados esquemas multi-target. No obstante, el rechazo crónico mediado por anticuerpos es una de las principales causas de fracaso tardío del injerto. La inducción de tolerancia

inmunológica sigue siendo el objetivo soñado, logrando el mejor resultado del injerto a largo plazo y evitando la toxicidad de los fármacos, al prescindir de ellos en forma total. Aunque muchas estrategias se han utilizado con éxito para inducir la tolerancia inmunológica en modelos de roedores, el quimerismo fue la única estrategia capaz de inducir la tolerancia inmunológica en animales superiores y en humanos. Este trabajo de Traitanon y Gallon hace una reseña de lo logrado hasta el momento por los tres centros que han ensayado este tratamiento a nivel mundial [1].

El quimerismo es un estado en el que coexisten las células madre hematopoyéticas de la médula ósea de dos animales genéticamente diferentes. Hasta la fecha, sólo hay unos pocos centros con experiencia en la inducción de la tolerancia basados en el quimerismo. Cada uno de estos centros utiliza sus propios regímenes de condicionamiento para inducir el injerto de células hematopoyéticas del donante con diferentes

Correspondencia

Hernán Trimarchi
Hospital Británico de Buenos Aires
Perdriel 74 (1280) Buenos Aires
Tel: (011) 43096400 (int. 2551)
Fax: (011) 43096400 (int. 2551)
E-mail: htrimarchi@hotmail.com

protocolos de postcondicionamiento. En la Universidad de Stanford, el régimen de condicionamiento incluyó irradiación linfóide total y globulina antitimocito de conejo en los 12 receptores de trasplante de riñón HLA compatibles. De los 12 pacientes, 4 desarrollaron quimerismo mixto estable durante un período de seguimiento de más de 18 meses, y 4 pacientes quimerismo transitorio que disminuyó luego de 12 meses post-trasplante. Los 8 pacientes fueron retirados con éxito de los fármacos inmunosupresores. Sin embargo, 3 pacientes en el estudio perdieron rápidamente el quimerismo después de la inducción y desarrollaron rechazo celular agudo. Todos los pacientes, incluyendo los que tenían rechazo, presentaron buena función del injerto a los 72 meses. Complicaciones: neutropenia febril, pielonefritis e infecciones virales (1 CMV, 1 EBV 1 y 3 HZV) [2].

El grupo del Massachusetts General Hospital informó recientemente los resultados a largo plazo del trasplante de médula ósea y de riñón combinada en 10 pacientes HLA con miss-match completo [3]. El condicionamiento incluyó la combinación de ciclofosfamida intravenosa, un anti-CD2, ciclosporina intravenosa, y la radiación tímica por cinco días post-cirugía. Se prosiguió con una infusión intravenosa no procesada de médula ósea del donante con ciclosporina oral como un medicamento de mantenimiento, que luego se disminuyó gradualmente hasta suspenderla. El protocolo fue posteriormente modificado para incluir rituximab para un mejor control de las células B después de que el resultado inicial reveló una pérdida del injerto por rechazo agudo severo mediado por anticuerpos. Nueve pacientes (90%) experimentaron injuria renal aguda como parte del "síndrome del injerto" [4], o el síndrome por citoquinas asociado con la pérdida de quimerismo y el retorno de las células hematopoyéticas del receptor. Dos aloinjertos no se recuperaron. En los 10 pacientes, se logró un quimerismo mixto transitorio hasta 21 días después del trasplante. A pesar del fracaso del injerto observado en la fase temprana en 2 pacientes, los restantes lograron con éxito independizarse de la inmunosupresión de mantenimiento. Un paciente

desarrolló rechazo celular agudo tres meses después del retiro de la inmunosupresión, lo que llevó a la pérdida del aloinjerto. Las complicaciones infecciosas fueron similares a las señaladas en el grupo de Stanford, y se sumó el cáncer de piel en 2 pacientes. Por último, la tasa de pérdida del injerto (el objetivo primario), fue mayor en el grupo con quimerismo mixto [3].

El Northwestern Memorial Hospital ha desarrollado por bioingeniería células madre hematopoyéticas enriquecidas con función facilitadora. Estas células facilitadoras derivadas de la médula ósea se componen predominantemente de un precursor subpoblacional de células dendríticas y de las células T CD8 + que no expresan receptores de células T, que logran mejorar el injerto de células madre hematopoyéticas alogénicas y un número limitado de células madre hematopoyéticas singénicas en los receptores. Las células facilitadoras inducen la generación de células T reguladoras específicas de un antígeno tanto in vitro como in vivo. El régimen de condicionamiento consistió en fludarabina pre-trasplante, ciclofosfamida pre y post-trasplante y 200 cGy de irradiación corporal total. Ocho de los 15 pacientes HLA con mismatch total que se sometieron a este protocolo desarrollaron un alto nivel (> 90%) de quimerismo duradero. A 6 de los 8 pacientes que tenían quimerismo total se les retiró con éxito la inmunosupresión y los otros dos pacientes fueron destetados finalmente con éxito de la monoterapia con tacrolimus. Hubo rechazo subclínico detectado precozmente en 2 sujetos con quimerismo mixto transitorio. En contraste, los pacientes que lograron quimerismo duradero estuvieron completamente libres de infiltrados o manifestaciones de rechazo crónico celulares. El quimerismo transitorio o duradero se logró en la mayoría de los casos [1].

Independientemente de la definición de la tolerancia, lo interesante es notar que si bien se logra un quimerismo completo, a más de un año sin inmunosupresión es posible presentar una lesión crónica mediada por anticuerpos, lo que indica un asignatura pendiente: el control inadecuado de la alorespuesta de las células B.

¿Por qué se pierde la tolerancia?

Estudios previos sugieren que los mecanismos de tolerancia involucran a las células T reguladoras en la fase temprana y la supresión de las células T reactivas donantes en el largo plazo. Por otro lado, las células B reguladoras son una población crucial en los fenómenos de tolerancia, pero poco estudiadas a la fecha. Así, la mayoría de los estudios se han centrado más en la medición de la alorespuesta directa de células T, y se necesita de más estudios que se enfoquen en la respuesta inmune humoral así como en la alorespuesta indirecta de las células T para comprender mejor la tolerancia inmunológica inducida por quimerismo mixto transitorio. Asimismo, estos resultados demostraron que a pesar de un quimerismo completo exitoso, sigue existiendo la posibilidad de perder el injerto como consecuencia de rechazo agudo o crónico durante la abstinencia de

fármacos inmunosupresores. Dado que la supervivencia del injerto a largo plazo y los resultados globales de los trasplantes renales de donante vivo HLA-idénticos son extraordinariamente buenos [1], la justificación de la inducción de tolerancia en estos pacientes es cuestionable. Además, se necesita de estudios en poblaciones con donante fallecido, donde los resultados son inferiores y el número es superior a los donantes vivos en la mayoría de los países. Los riesgos infecciosos y oncológicos también deben ser sopesados en comparación con los regímenes actuales. El logro de un estado total de tolerancia a largo plazo sin la necesidad de inmunosupresión crónica es un camino que parecía utópico hace unos años y que ya ha comenzado a transitarse. Este camino no es exclusivo del trasplante renal y abre las puertas a ser estudiado en los otros órganos de la economía.

Bibliografía

1. Traitanon O, Gallon L. Chimerism and tolerance induction in kidney transplantation. *Nephron Clin Pract* 2015; 29: 34-38.
2. Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, Benike C, Sarwal M, Millan MT, Shizuru JA, Lowsky R, Engleman EG, Strober S. Tolerance and withdrawal of immunosuppressive drugs in patients given kidney and hematopoietic cell transplants. *Am J Transplant* 2012; 12: 1133-1145.
3. Kawai T, Sachs DH, Sprangers B, Spitzer TR, Saidman SL, Zorn E, Tolckoff-Rubin N, Preffer F, Crisalli K, Gao B, Wong W, Morris H, Lo-ascio SA, Sayre P, Shonts B, Williams WW Jr, Smith RN, Colvin RB, Sykes M, Cosimi AB. Long-term results in recipients of combined HLA-mismatched kidney and bone marrow transplantation without maintenance immunosuppression. *Am J Transplant* 2014; 14: 1599-1611.
4. Spitzer TR: Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 893-898.