



Artículo original

Nuevos algoritmos en el programa de trasplante de células hematopoyéticas para donante idéntico, haploidentico y no relacionado

Alejandro A. Vernaza-Kwiers*, Ricardo Aguilar**, César Cuero***

Palabras claves:

antígenos maternos heredados, antígenos paternos heredados, antígenos maternos no heredados, antígenos paternos no heredados.

Keywords:

IMA: inherit maternal antigens, IPA: inherit paternal antigens, NIMA: non-inherit maternal antigens, NIPA: non inherit paternal antigens.

*Laboratorio de Trasplante de la Caja del Seguro Social. **Servicio de Hematología. CHDr.AAM, Caja de Seguro Social. ***Organización Panameña de Trasplantes.*

Correspondencia a:

Alejandro Vernaza

Correo electrónico:

al_ve_rmaza@hotmail.com

Resumen

El Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) es una forma de tratamiento de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas utilizando altas dosis de quimio y/o radioterapia y rescate con células hematopoyéticas, del propio paciente o de otro donante. El donante puede ser: 1.- Donante familiar HLA idéntico. 2.- donante familiar Haploidentico y 3.- donante no-familiar. El algoritmo de búsqueda es usualmente implementado como la llave de todo el sistema del programa del registro de donante de células progenitoras. En el presente trabajo se desarrollaron y se puso en práctica algoritmos para donante idéntico, haploidentico y no relacionado lo que ha estandarizado y agilizado el trabajo con cada una de estas modalidades de trasplante de células hematopoyéticas.

Abstract

The hematopoietic cell transplantation (HCT) is a form of treatment of neoplastic and non-neoplastic diseases using high doses of chemotherapy and / or radiotherapy and rescue hematopoietic cells from the patient or from another donor. The donor may be: 1. HLA identical family donor. 2. Haploidentical family donor and 3. Haploidentical related donor unfamiliar donor. The search algorithm is usually implemented as the key to the whole system of registration of donor stem cell program. In this work they were developed and implemented algorithms for identical unrelated and haploidentical which has standardized and streamlined work with each of these modes of donor hematopoietic cell transplantation.

INTRODUCCIÓN

El Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) es una forma de tratamiento de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas utilizando altas dosis de quimio y/o radioterapia y rescate con células hematopoyéticas, del propio paciente o de otro donante. En las últimas cuatro décadas, más de un millón de pacientes han sido tratados con TCH, y muchos disfrutaron del retorno a vidas saludables y productivas [1].

De acuerdo a la fuente de las células tenemos los siguientes tipos de TCH: a) De Médula Ósea. b) De Sangre Periférica. c) De Cordón umbilical. Según el tipo de donante en la actualidad se cuenta con los siguientes tipos de trasplante: a) Autólogo (Del propio paciente) limitado a solamente a algunas patologías. b) Singénico (De gemelo idéntico) c) Alogénico (De otra persona familiar o no). El donante puede ser: 1.- Donante familiar

R M P

2015: Volumen 35(1):8-12

HLA idéntico. 2.- donante familiar Haploidéntico y 3.- donante no familiar: (Donante voluntario HLA compatible).

En Panamá hasta ahora hay disponibilidad de TCH HLA idéntico y haploidéntico. Aproximadamente el 36% de los pacientes con indicación tienen un familiar disponible idéntico [2,3]. Hasta pocos años atrás, el TCH haploidéntico presentaba altas tasas de morbi-mortalidad, pero técnicas de trasplante sin depleción de células T y profilaxis de la enfermedad de injerto contra-huésped con ciclofosfamida han mejorado las estadísticas en esta modalidad de trasplante [2,4,5,6]. Por lo anterior quedan como alternativa el TCH HLA haploidéntico y el TCH no relacionado.

En la actualidad se han efectuado desde el 2014 trasplante con donante haploidéntico en el Complejo Hospitalario de la Caja de Seguro Social y la institución ha aprobado una iniciativa de un banco que en la actualidad cuenta con 300 donantes voluntarios no relacionados que han expresado consentimiento de donar.

No tenemos acceso a bancos internacionales de donantes o de cordón. La nueva alternativa que hemos desarrollado es el TCH HLA haploidéntico, el cual ofrece las siguientes ventajas: disponibilidad de donante casi universal, rápido, barato y técnicamente sencillo. Para esta modalidad contamos actualmente con un laboratorio con tecnología de punta que incluye capacidad de estudios HLA de baja, media y alta resolución por secuenciación y estudios de otros sistemas [2].

El propósito del algoritmo en la búsqueda del donante compatible es encontrar y presentar una lista selectiva de potenciales donantes basado en criterios de compatibilidad HLA y sin tomar en cuenta consideraciones de criterios clínicos como fuente de células, estado de CMV receptor vs donante, clase y estado de la enfermedad, sexo y edad del receptor y donante.

El algoritmo de búsqueda es usualmente implementado como la llave de todo el sistema del programa del registro de donante de células progenitoras [7]. El objetivo del presente trabajo es el desarrollar algoritmos para donante idéntico, haploidéntico y no relacionado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para desarrollar los algoritmos planteados en este estudio, se realizaron varias reuniones entre el Laboratorio Nacional De Trasplantes de la Caja de Seguro Social y el servicio de hematología del CHDR.AAM. Con este fin, en el laboratorio se cuenta con los siguientes equipos de tecnología de punta: equipo maxwell 16 y reactivos LEV Blood DNAkit

(Promega) y QIAmp DNA Minikits (Qiagen) para extracción de ADN. Equipo Luminex-MAP y reactivos de Life Codes HLA-SSO de LifeTechnologies para tipificación HLA en baja e intermedia resolución. Secuenciador de Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer para tipificación HLA de alta resolución y reactivos de secuenciación de SeCore Life Technologies Corporation. Mediante tecnología Luminex de base sólida se cuenta con reactivo Life Screen De Luxe Beads-LMX para tamizaje anti-HLA, reactivo LSA Class I, II, para identificación de anticuerpos anti-HLA y reactivo LIFE CODES KIR-SSO para tipificar genes KIR y determinar balance de genes activadores e inhibidores de las células naturales asesinas (NK). Se cuenta también con programas informáticos como HLA MATCH MAKER.

RESULTADOS

El algoritmo general del programa de células hematopoyéticas señala que primero se busca para el paciente la opción de un donante idéntico. De no conseguirse, se pasa a la búsqueda de un donante haploidéntico [8, 9,10], y si aun no se encuentra entonces finalmente se inicia la búsqueda de un donante no relacionado (Figura 1).

La secuencia de los algoritmos en ausencia de donantes permite que los procedimientos utilizados en una búsqueda sean aplicados en el algoritmo siguiente. Algoritmo para TCH de donante idéntico

Figura 1. Algoritmo general del programa de trasplante de células hematopoyéticas.

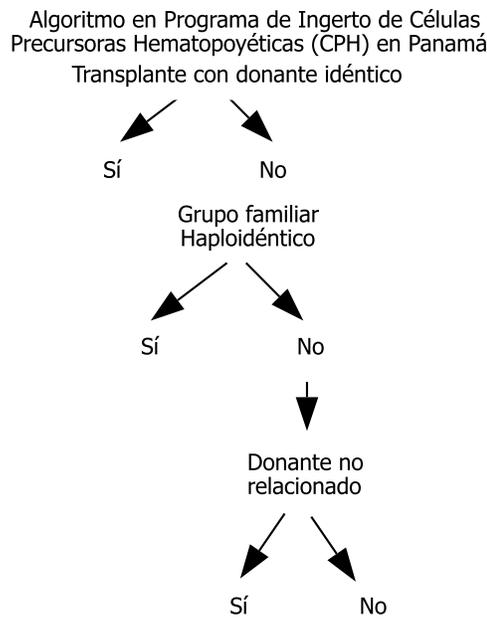
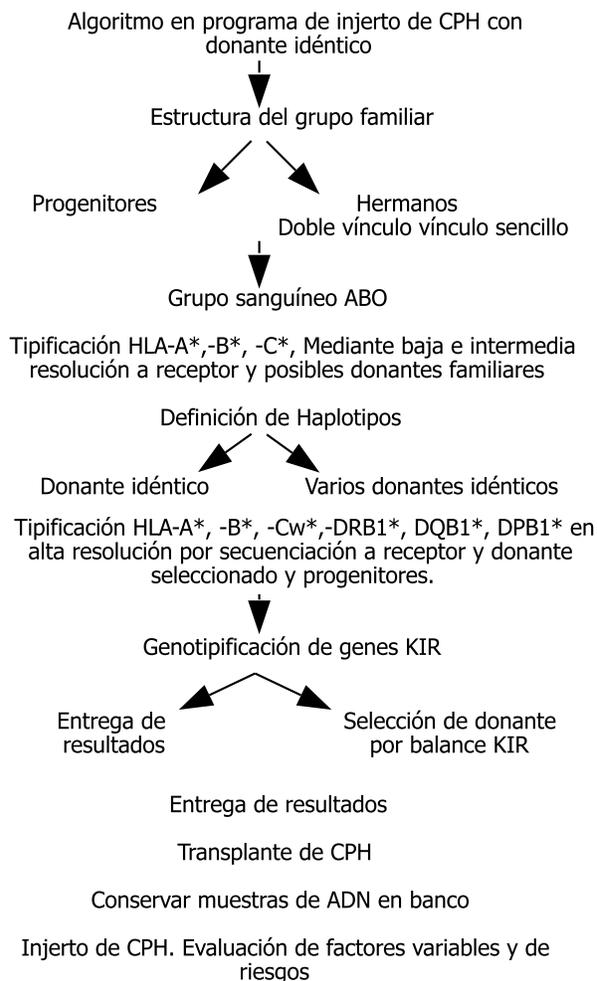


Figura 2. Algoritmo del programa de TCH con donante idéntico



Algoritmo para TCH de donante idéntico

Este algoritmo (figura 2) recoge los pasos que se siguen en la búsqueda dentro del grupo familiar de un donante idéntico para un paciente, que incluye los siguientes procesos:

- a) La identificación del sistema ABO
- b) Tipificación del sistema HLA: baja e intermedia (progenitores)
- c) Tipificación de genes KIR

Entrega de resultados a Hematología y escogencia del donante. Se guardan las muestras para quimerismo y banco de ADN.

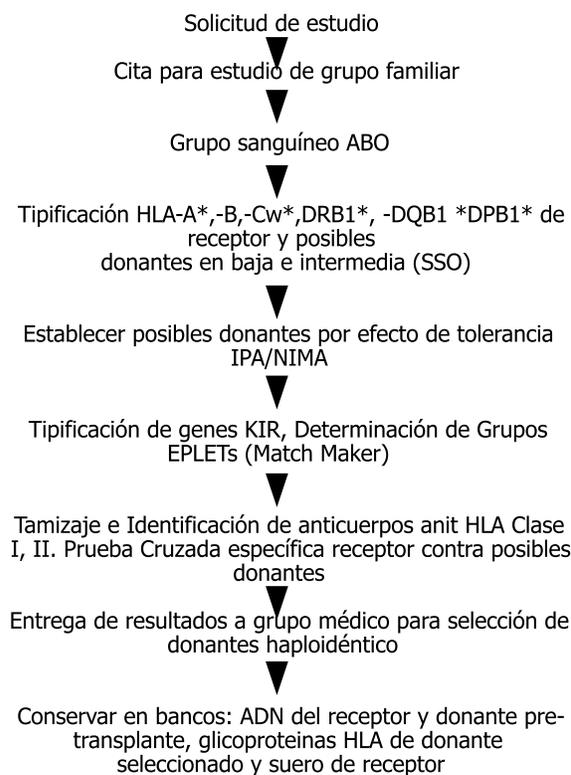
Algoritmo para TCH de donante haploideéntico

El algoritmo para donante haploideéntico (figura 3) recoge los siguientes pasos:

- a) La identificación del sistema ABO
- b) Tipificación del sistema HLA: baja e intermedia (progenitores)

Figura 3. Algoritmo del programa de TCH con donante haploideéntico

Algoritmo del Programa TCH con Donante Haploideéntico



- c) Tipificación de progenitores para evaluar efecto NIMA
- d) Tipificación de genes KIR. Determinación de Grupos EPLETs (Match Maker)
- e) Tamizaje, Identificación de anticuerpos y Prueba Cruzada R vs D
- f) Determinación de marcadores genéticos (STR's) para Quimerismo

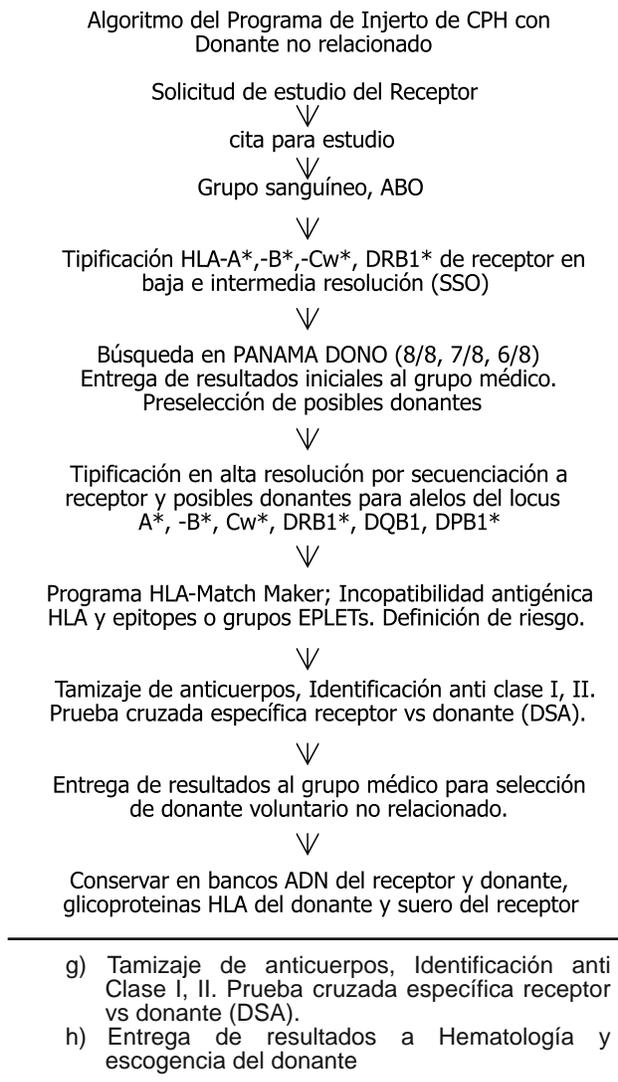
Entrega de resultados a Hematología y escogencia del donante. Se guardan las muestras para quimerismo y banco de ADN.

Algoritmo para TCH de donante no relacionado

Para este algoritmo (figura 4) se desarrollan los siguientes pasos:

- a) La identificación del sistema ABO
- b) Tipificación del sistema HLA: baja e intermedia (progenitores)
- c) Búsqueda en Panamá dono
- d) Genotipificación genes KIR de posibles donantes y ligandos
- e) Tipificación alta resolución-PCR-SSP o PCR-SBT de receptor y donante seleccionado.
- f) Programa HLA-Mach Maker; Incompatibilidad antigénica HLA y epitopes o grupos EPLETS. Definición de riesgo.

Figura 4. Algoritmo del programa de TCH con donante no relacionado



Se guardan las muestras para quimerismo y banco de ADN.

DISCUSIÓN

El programa de trasplantes de células hematopoyéticas se realiza en Panamá desde el año 2000 y se inició con la modalidad de donante idéntico. Dado que no todos los pacientes tienen un donante tal, en el algoritmo inicial de este programa se señaló la alternativa del donante haploidentico y posteriormente el no relacionado.

El algoritmo de TCH de donante idéntico implica la identificación de tipaje ABO, luego la tipificación HLA y la determinación de genes KIR. La complejidad de este algoritmo radica en la cantidad de potenciales donantes que hay que evaluar. Ante la necesidad de buscar otras

alternativas de donantes se planteo el algoritmo para TCH de donante haploidentico del cual ya se han hecho varios en el programa. Este algoritmo es más complejo que el de donante idéntico y se agrega la tipificación de progenitores para evaluar efecto IPA/NIMA y la determinación de Grupos EPLETs (Match Maker). Hasta hace poco tiempo, el TCH haploidentico presentaba altas tasas de morbi-mortalidad. Con la ayuda de técnicas de trasplante sin depleción de células T y profilaxis de la enfermedad de injerto contra-huésped con ciclofosfamida han mejorado las estadísticas en esta modalidad de trasplante.

El algoritmo de TCH de donante no relacionado se desarrolló para formalizar los pasos a seguir para la búsqueda e identificación de un potencial donante en los casos que no se tengan donantes relacionados idénticos o haploidenticos y se basa en la lista de donantes voluntarios que están inscritos en el programa Panamá Dono. Aunque en la actualidad no se ha localizado ningún donante para un paciente local con este algoritmo, se sigue en la búsqueda activa en los casos que lo necesiten.

Conclusión

Se ha logrado desarrollar y poner en práctica ya, un algoritmo para los TCH de donante idéntico, haploidentico y no relacionado.

REFERENCIAS

- [1] Negrin, R. Introduction to the Review Series on "Advances in Hematopoietic Cell Transplantation". Blood. 2014
- [2] Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P, et al. The national marrow donor program 20 years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14(9 Suppl):2-7.
- [3] Vernaza A., Aguilar R., Cuero C. Proyecto Panamá Dono. El banco de donantes voluntarios de células progenitoras hematopoyéticas. Revista Médica de Panamá. 2014; vol 34:2(25-30)
- [4] Raiola, A.M., et al., Unmanipulate haploidentical bone marrow transplantation and post transplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant, 2013.19[1]: p. 117-22.
- [5] Ciurea, S.O., et al., Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2012.18(12): p. 1835-44.
- [6] Solomon et al, Haploidentical Transplantation Using T Cell Replete Peripheral Blood Stem Cells and Myeloablative Conditioning in Patients with High-Risk Hematologic Malignancies Who Lack

- Conventional Donors is Well Tolerated and Produces Excellent Relapse-Free Survival: Results of a Prospective Phase II Trial *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Dec; 18(12):1859-66
- [7] Steiner D.: Computer algorithms in the Search for Unrelated Stem Cell Donors. *Bone Marrow Research*, vol 2012, Article ID 175419, 7 pages. Research Article.
- [8] Hirayama E., Azauna E., Major and minor histocompatibility antigens to NIMA. Prediction of a tolerogenic NIMA effects. 2011. *Chimerism* 2[1]:23-24.
- [9] Ven Rood JJ., Lobaeriza R. et al. Effect of tolerance to noninherit maternal antigens or occurrence of graft. Versus-host diseases after bone marrow transplantation from a parents or an HLA-haploidentical sibling. *Blood* 99[5]1-11, 2002.
- [10] Hirayama M., Azuma E., Komada Y. Tolerogenic effect of non-inherit maternal antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Frontier in immunology* 2012: vol 3:135.