

## Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos: una necesidad

### Haploidentical hematopoietic transplant: a need

**Juan Carlos Jaime Fagundo, Antonio Bencomo Hernández, Sandra Sarduy Saez, Dunahisy Llerena Moreno**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una terapia potencialmente curativa para pacientes con diversas enfermedades; pero solo el 25-30 % de estos cuenta con un hermano compatible para el sistema de antígenos leucocitarios humanos. Hace algunos años se ha desarrollado el trasplante con un solo haplotipo idéntico; el que está disponible para la mayoría de los pacientes y se ha llamado trasplante haploidéntico. Se han realizado diferentes intentos para depletar la médula de linfocitos T antes de ser infundida, debido principalmente, a la frecuencia de enfermedad injerto contra huésped en este tipo de trasplante; lo que se asocia con una mayor falla primaria de injerto y a una lenta recuperación inmune. En la actualidad se realizan varios métodos que permiten sortear estos inconvenientes, por lo que este trasplante surge como una alternativa importante para los que no tienen un hermano totalmente compatible y tiene como ventajas que permite escoger entre varios candidatos y evitar la pérdida de tiempo en búsquedas de donantes no familiares.

**Palabras clave:** trasplante; haploidéntico; haplotipo; HLA, KIRs; NIMA.

---

#### ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation is a potentially curative therapy for patients with various diseases, but only 25-30 % have a compatible donor for human leukocyte antigen. A few years ago it has been developed a transplant with only one identical haplotype; which it is available for most patients, and has been called

---

haploidentical transplantation. There have been attempts to deplete the marrow of T lymphocytes before being infused, mainly due to the presence graft-versus-host disease, and this can lead to primary graft failure and a slow immune recovery. At present, several methods to overcome these drawbacks are made, so this transplantation emerges as an important alternative for those who do not have a fully matched sibling and has the advantage that allows choosing between several candidates and prevents loss of time searching unrelated donor.

**Keywords:** Transplantation; haploidentical; haplotype; HLA; KIRs; NIMA.

---

## **INTRODUCCIÓN**

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una terapia potencialmente curativa para pacientes con diversas enfermedades hematológicas y no hematológicas, pero solo el 25-30 % de estos cuenta con un hermano compatible para el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA del inglés *human leukocyte antigen*).<sup>1-3</sup> En la mayoría de estos pacientes es necesaria la búsqueda de un donante HLA idéntico no relacionado, pero la probabilidad es baja en determinados grupos étnicos. Otra opción ha sido el donante de cordón, con el inconveniente del tiempo desde que inicia la búsqueda hasta que se realiza el trasplante, que puede ser de varios meses, además del reducido número de células que contiene un cordón, por lo que su uso es limitado en pacientes adultos.<sup>3,4</sup>

Por estas razones un gran número de los pacientes experimentan recaídas o progresión de la enfermedad, en consecuencia, el trasplante ya no sería una opción curativa.<sup>3,4</sup>

### **Sistema HLA**

Uno de los principales bastiones del sistema inmune en la defensa del organismo frente a una agresión externa, es el reconocimiento de los antígenos, después de transformados y presentados a las moléculas de histocompatibilidad. Estas, por tanto, tienen una importante función en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune, por su capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T encargados de la defensa. El sistema más conocido es el complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) o HLA en el hombre, cuya característica fundamental es su alto grado de polimorfismo. Este polimorfismo conduce a diferentes especificidades de ligamiento de péptidos por diferentes alelos y podría contribuir a diferencias en la respuesta inmunitaria entre individuos, lo que es muy importante en los trasplantes.<sup>6</sup>

El sistema HLA consta de más de 200 genes diferentes; de estos, 21 son los importantes y se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas HLA son estructuralmente muy polimórficas y se expresan como heterodímeros en la superficie celular. Este polimorfismo ha permitido conocer al menos 1 163 alelos.<sup>5</sup> Estudios familiares demuestran que la recombinación en esta región es rara y el conjunto completo de alelos se hereda, habitualmente, como una unidad denominada haplotipo. El conjunto de los dos haplotipos (uno heredado de cada progenitor) el genotipo del individuo. Este se hereda en codominancia, aunque, algunos estudios han demostrado que ciertas combinaciones de alelos se heredan juntas debido al azar.<sup>6,7</sup>

## ANTECEDENTES Y MÉTODOS UTILIZADOS PARA LA SEPARACIÓN DE CÉLULAS

Hace algunos años se ha desarrollado el trasplante con un solo haplotipo idéntico; lo que se ha llamado, trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas. Los primeros reportes de este tipo de trasplante se publicaron a finales de los años 70 del siglo pasado; sus resultados fueron desalentadores, debido principalmente al fallo primario de injerto, la presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y la alta mortalidad no asociada con la recaída.<sup>8-10</sup>

Desde entonces se han realizado diferentes intentos para manipular el injerto y depletar la médula de linfocitos T, antes de ser infundida (tabla). Las primeras depleciones se realizaron para el trasplante de niños con inmunodeficiencias, con el empleo de la aglutinación con soya y la formación de rosetas con hematíes de carnero.<sup>11,12</sup> Estos métodos tienen el inconveniente del largo tiempo de realización; que sirven fundamentalmente para las células obtenidas de la sangre medular y no de sangre periférica, además de que con su empleo se produce de una alta incidencia de fallos del injerto.<sup>13</sup>

**Tabla.** Diferentes protocolos de trasplante haploidéntico

| Mecanismos de tolerancia inmune            | Grupo que lo estableció como protocolo              |
|--|---|
| Megadosis de células CD34+                 | Perugia   |
| Alorreactividad de las células NK          | Perugia, Universidad de Pekín                       |
| Células T CD4+CD25+Foxp3+                  | Universidad de Pekín                                |
| Depleción clonal y anergia de células T    | Tuebingen, Baltimore, Perugia, Universidad de Pekín |
| Polarización Th2                           | Universidad de Pekín                                |
| <b>Estrategias para inducir tolerancia</b> |   |
| Selección positiva de células CD 34+       | Perugia   |
| Depleción negativa de células CD3/CD19 +   | Baltimore, Perugia, Universidad de Pekín            |
| Uso del factor FEC-G                       | Tuebingen   |
| Cy pos trasplante                          | Tuebingen, Perugia, Universidad de Pekín            |
| Otros agentes farmacológicos               | Tuebingen, Baltimore, Perugia, Universidad de Pekín |

Posteriormente se consideró que la infusión de "megadosis" de células CD34+ ( $10 \times 10^6/\text{kg}$ ) era una buena opción para inducción de tolerancia con la eliminación de los linfocitos T, debido a la disminución de la EICH; pero en los casos comunicados hubo una demora en la reconstitución inmune y una alta incidencia de infecciones letales. Más adelante se llegó a la conclusión de que eran necesarios algunos subtipos de linfocitos T para un buen implante y para un mejor efecto injerto contra tumor.<sup>14</sup> Además, se ha descrito que se puede aumentar el efecto veto de esta megadosis con la manipulación celular y la expansión in vivo de las células CD34+.<sup>15</sup>

Otro método utilizado en los trasplantes haploideénticos es la polarización de células T, de Th1 a Th2. Entre las vías para lograrlo está el uso del factor estimulador de colonias granulocíticas (FEC-G), que ha sido reconocido como un mediador de la tolerancia de células T. Su uso produce una activación del gen GATA 3 en los linfocitos CD4+ y los polariza a células Th2, capaces de producir citocinas antiinflamatorias como las interleucinas 4 y 10 (IL4, IL10), con ello se logra una disminución de la EICH.<sup>16-18</sup>

Hace algún tiempo se utiliza con mucho éxito la eliminación de diferentes células T, con depleción de las células CD3+/CD19+, pero esto ha traído como consecuencia un incremento de las infecciones y una disminución del efecto antitumoral, debido a la lenta recuperación inmune que se produce cuando se eliminan estas células.<sup>19</sup>

Recientemente se ha descrito la depleción de linfocitos TcRαβ+/CD19+ de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Con este método se puede lograr la reducción de células T de un 4.5-5 log, lo que es similar a la selección positiva de células CD34+.<sup>20</sup> Este método permite conservar las células asesinas naturales (NK, del inglés *natural killers*), monocitos, células dendríticas y linfocitos T γ δ+. Estos últimos son linfocitos no alorreactivos, con importante actividad antitumoral y antifecciosa. Para lograr esto el método más utilizado es uso del CliniMacs (Miltenyibiotec, Bergisch-Gladbach, German system).<sup>21-23</sup>

En los últimos años se ha revelado que la ciclofosfamida (CFM) postrasplante es capaz de inducir una tolerancia duradera y mitigar la EICH, después de la infusión de linfocitos incompatibles.<sup>24,25</sup> Los linfocitos T alorreactivos, son activados después de la infusión en el receptor y entran en una fase proliferativa que los hace más sensibles al efecto citotóxico de la CFM, 72 horas después de infundidos. Por otro lado, las células T no alorreactivas que no están en proliferación, son respetadas por el efecto de la CFM y son capaces de proveer protección contra las infecciones, a corto plazo, y permiten una reconstitución inmune más potente. Además, la CFM postrasplante no afecta el injerto, debido a que las células CD34 + expresan altos niveles de aldehído dehidrogenasa 1 (ALDH-1), que es el principal inactivador de la CFM en el organismo, mientras que los linfocitos reactivos generalmente expresan bajos niveles de esta enzima.<sup>26,27</sup> En vivo, el tratamiento con CFM puede establecer una tolerancia bidireccional a través de diferentes mecanismos.<sup>28</sup>

Luznik et al, describieron tres pasos clave en la inducción de esta tolerancia.<sup>29</sup> El primero incluye la destrucción de los linfocitos T alorreactivos de la periferia. Existen evidencias de que hay una diferencia de sensibilidad de las células T no activadas (en inglés, *naïve*) y las células T efectoras, a la acción destructora de la CFM, por lo que una resistencia relativa de las células T efectoras del donante puede contribuir a la reconstitución de las células T periféricas y a la competencia inmune, a largo plazo. Esto es importante dada la lenta recuperación tímica y la disfunción de los linfocitos T después del trasplante.

El segundo paso en la tolerancia inducida por la CFM, en la deleción clonal intratímica de los linfocitos T reactivos del donante. Además de las células T que son transferidas por el injerto, las células T que emergen del timo contribuyen al grupo de células periféricas. Estas células pueden variar los resultados clínicos después del trasplante y afectar el balance de células reguladoras/efectoras. En el último paso hay una falla tardía en la deleción clonal y una emergencia de las células T reguladoras o supresoras.<sup>30,31</sup>

Luznik también propuso una hipótesis para la inducción de la tolerancia a la CFM, que consta de tres fases: la inducción, transición y mantenimiento. La fase de inducción es caracterizada por la alodepleción selectiva y la eliminación de las células T no

específicas. En la fase de transición las fuerzas reguladoras y alorreactivas alcanzan un equilibrio y la tolerancia central se convierte en operacional y, en la fase de mantenimiento, la cual sigue a la administración de la CFM, las respuestas anteriores pueden ser controladas por otros inmunosupresores. Finalmente, el desarrollo de la tolerancia y el establecimiento de mecanismos que mantienen este proceso deben permitir retirar toda la inmunosupresión.<sup>32,33</sup>

Por lo general el haplotrasplante debe considerarse en las siguientes circunstancias:<sup>34</sup>

- Cuando no hay un donante HLA idéntico y al menos en tres meses no se encontrará un donante no relacionado compatible o hay progresión inminente de la enfermedad en corto tiempo.
- En recaídas postrasplante, después de 6 meses del primer trasplante (relacionado o no), con buenas condiciones físicas.

### **Ventajas del trasplante haploidéntico**

- Disponibilidad rápida y cercana de los donantes.
- Posibilidad de volver a donar en caso de rechazo.
- Posibilidad de donación de linfocitos del donante si hay pérdida del quimerismo o recaída postrasplante.
- Mayor efecto injerto contra leucemia.
- Posibilidad de seleccionar al donante según los genes KIRs (del inglés, *killer cell Ig-like receptors*).

### **Desventajas del trasplante haploidéntico**

- Intensa alorreactividad bidireccional contra las moléculas HLA alogénicas, con una alta incidencia de rechazo y de EICH.
- Necesidad de depleción de linfocitos *in vivo* o *ex vivo*, con recuperación más lenta y mayor número de infecciones.

Para la selección del donante haploidéntico deben tenerse presente la existencia o no de anticuerpos HLA del receptor. Una vez que se compruebe que estos no están presentes, entonces se procede a escoger el mejor candidato, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Preferiblemente ABO compatible.
- Estatus respecto al citomegalovirus (CMV), de preferencia negativo.
- Donante masculino.
- Efecto de antígenos maternos no heredados (NIMA, del inglés *noninherited maternal antigens*).
- Donante joven.
- Preferir alorreactividad NK del donante.

En caso de existencia de anticuerpos anti-HLA, debe considerarse el donante con menor nivel de estos o valorar el tratamiento al receptor con plasmaferesis, con inmunoglobulina G o anticuerpo monoclonal Rituximab.<sup>35</sup>

Una vez seleccionado el donante, se puede elegir el tipo de trasplante a realizar, que puede ser mieloablatoivo o no mieloablatoivo, en dependencia del estado de la enfermedad y del paciente, así como la experiencia del centro que lo realiza.<sup>36</sup>

## **ALORREACTIVIDAD NK**

En el tema de alorreactividad NK del donante, debe recordarse que estas células son una población de células CD56+CD3- y constituyen aproximadamente el 10 % de los linfocitos periféricos. Ellas participan activamente en la defensa del organismo frente a infecciones y al crecimiento de células tumorales.<sup>37</sup>

El descubrimiento de receptores presentes en las células NK que reconocen moléculas de histocompatibilidad y que tienen funciones reguladoras de la función de estas células, ha permitido entender su biología. Los receptores NK específicos de antígenos HLA clase I, son un grupo heterogéneo de glicoproteínas que pertenecen a distintas familias de moléculas y se expresan en las células NK, pero también en ciertos linfocitos. Son glicoproteínas codificadas por genes que se localizan en el cromosoma 19q13.4. Dichos receptores pueden ser de tipo inhibidor o activador.<sup>38,39</sup>

La primera familia incluye receptores de antígenos HLA-I pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Originariamente estos receptores se conocieron por su acción inhibidora de la citotoxicidad y se denominaron como KIRs.

Cuando el ligando KIR está ausente o es alterado, como ocurre en infecciones virales o en el desarrollo de tumores, la célula NK no se puede unir a su correspondiente molécula HLA, por lo que se activa y destruye a la célula en cuestión. Este mecanismo de alorreactividad presenta ventajas en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donante haploideéntico, ya que la diferencia entre las células NK del donador y la expresión de las moléculas HLA clase I del receptor, predispone la existencia de una subclase de células NK que no son inhibidas y que tendrán función alorreactiva. Así, la función de NK favorece el efecto injerto contra leucemia y disminución del riesgo de recaída.<sup>39</sup>

## **EFECTO NIMA**

Otro aspecto a tener en cuenta es el llamado efecto NIMA. Se ha documentado que la exposición a los antígenos HLA de la madre, durante el desarrollo intrauterino o la lactancia materna, tiene una influencia inmune que dura toda la vida y puede resultar en un microquimerismo mantenido en la descendencia.

Se ha demostrado que pacientes con un gran número de anticuerpos anti HLA, no han formado anticuerpos contra antígenos maternos HLA no heredados de la madre, por lo que muchos autores prefieren utilizar a la madre como donante.<sup>40-43</sup>

En resumen, el trasplante haploideéntico constituye una expansión de las oportunidades para aquellos que no cuenten con un donante familiar compatible y para los que la búsqueda de un donante en bancos internacionales lleve al avance de

la enfermedad. Las ventajas sobrepasan las desventajas, las técnicas y conocimientos actuales hacen que este sea una gran opción al alcance de la mano para todo paciente. No obstante, se sigue trabajando en lograr una mejor tolerancia y en estrategias para mantener el efecto injerto contra leucemia, mientras se disminuye la enfermedad EICH.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Jaime Fagundo JC, Dorticós Balea E, Pavón Morán V, Cortina Rosales L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2004 Ago 20(2):[citado 2016 Ago 27] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Thomas ED. Bone marrow transplantation: prospects for leukemia and other conditions. Proc Inst Med Chic. 1975 Jul-Sep;30(8):256-8.
3. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. N Engl J Med. 1985 Sep 26;313(13):765-71.
4. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, Davies SM, Wagner JE, Weisdorf DJ. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(5):257-60
5. Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SG. The IMGT/HLA database. Nucleic Acids Res. 2013 Jan;41(Database issue):D1222-7. doi: 10.1093/nar/gks949.
6. Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, Kinukawa N, Kashiwabara H, Inoko H, et al. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. Japan Marrow Donor Program. N Engl J Med. 1998 Oct 22;339(17):1177-85.
7. Van Rood JJ, Oudshoorn M. The quest for a bone marrow donor-optimal or maximal HLA matching? N Engl J Med. 1998 Oct 22;339(17):1238-9.
8. Falk PM, Herzog P, Lubens R, Wimmer RS, Sparkes R, Naiman JL, et al. Bone marrow transplantation between a histocompatible parent and child for acute leukemia. Transplantation. 1978 Feb;25(2):88-90.
9. Dupont B, O'Reilly RJ, Pollack MS, Good RA. Use of HLA genotypically different donors in bone marrow transplantation. Transplant Proc. 1979 Mar;11(1):219-24.
10. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. J Clin Oncol 2005;23:3447-54.
11. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, Pollack MS, Cunningham-Rundles S, et al. Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A,B,D,DR incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. Blood. 1983 Feb;61(2):341-8.



12. Friedrich W, Goldmann SF, Vetter U, Flidner TM, Heymer B, Peter HH, et al. Immunoreconstitution in severe combined immunodeficiency after transplantation of HLA-haploidentical, T-cell-depleted bone marrow. *Lancet*. 1984 Apr 7;1(8380):761-4.
13. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, O'Reilly RJ. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia. Identification of host-derived antidonor allocytotoxic T lymphocytes. *Transplantation*. 1987 Jun;43(6):842-7.
14. Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Schumm M, Neu S, Geiselhart A, et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:777-83.
15. Gur H, Krauthgamer R, Berrebi A, Klein T, Nagler A, Tabilio A, et al. Tolerante induction by megadose hematopoietic progenitor cells: expansion of veto cells by short-term culture of purified human CD34(b) cells. *Blood*. 2002 Jun 1;99(11):4174-81.
16. Franzke A, Piao W, Lauber J, Gatzlaff P, Konecke C, Hansen W, et al. G-CSF as immune regulator in T cells expressing the G-CSF receptor: implications for transplantation and autoimmune diseases. *Blood*. 2003 Jul 15;102(2):734-9.
17. Burrell BE, Nakayama Y, Xu J, Brinkman CC, Bromberg JS. Regulatory T cell induction, migration, and function in transplantation. *J Immunol*. 2012 Nov;189(10):4705-11.
18. Lundqvist A, Smith AL, Takahashi Y, Wong S, Bahceci E, Cook, et al. L. Differences in the phenotype, cytokine gene expression profiles, and in vivo alloreactivity of T cells mobilized with plerixafor compared with G-CSF. *J Immunol*. 2013 Dec;191(12):6241-9.
19. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplant in children with very-high risk acute lymphoblastic leukemia - impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and pediatric disease working parties of the European blood and marrow transplant group. *Blood* 2010 Apr;115(17): 3437-46. doi: 10.1182/blood-2009-03-207001.
20. Locatelli F, Bauquet A, Palumbo G, Moretta F, Bertaina A. Negative depletion of alpha/beta(b) T cells and of CD19b B lymphocytes: A novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Lett*. 2013 Sep-Oct;155(1-2):21-3.
21. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of  $\alpha\beta$ + T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood*. 2014 Jul 31;124(5):822-6.
22. Witherden DA, Ramirez K, Havran WL. Multiple Receptor-Ligand Interactions Direct Tissue-Resident  $\gamma\delta$  T Cell Activation. *Front Immunol*. 2014 Nov 24;5:602.
23. Zarin P, Chen EL, In TS, Anderson MK, Zúñiga-Pflücker JC. Gamma delta T-cell differentiation and effector function programming, TCR signal strength, when and how much? *Cell Immunol*. 2015 Jul;296(1):70-5.
24. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Aug;49(8):999-1008.



25. Luznik L, Fuchs EJ. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res.* 2010 Jul;47(1-3):65-77.
26. Ross D, Jones M, Komanduri K, Levy RB. Antigen and lymphopenia-driven donor T cells are differentially diminished by post-transplantation administration of cyclophosphamide after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Oct;19(10):1430-8.
27. Kastan MB, Schlaffer E, Russo JE, Colvin OM, Civin CI, Hilton J. Direct demonstration of elevated aldehyde dehydrogenase in human hematopoietic progenitor cells. *Blood.* 1990 May 15;75(10):1947-50.
28. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Aug;49(8):999-1008.
29. Luznik L, Fuchs EJ. High-dose post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res.* 2010;47:65-77.
30. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 2012 Dec;39(6):683-93.
31. Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical SCT: the mechanisms underlying the crossing of HLA barriers. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jul;49(7):873-9.
32. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jun;14(6):641-50.
33. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Jan;19(1):117-22.
34. Tarín Arzaga LC, González Llano O. Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas. ¿El límite de la incompatibilidad? *Rev Hematol Mex.* 2012;13(1):1-3.
35. Ciurea SO, Champlin RE. Donor selection in T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: knowns, unknowns, and controversies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Feb;19(2):180-4.
36. Handgretinger R. Haploidentical transplantation: the search for the best donor. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):827-8.
37. Vivier E, Ugolini S, Blaise D, Chabannon C, Brossay L. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nat Rev Immunol.* 2012 Mar 22;12(4):239-52.
38. Moretta L, Locatelli F, Pende D, Marcenaro E, Mingari MC, Moretta A. Killer Ig-like receptor mediated control of natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011 Jan 20;117(3):764-71.

39. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, Toporski J, Bertaina A, et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood*. 2014 Oct 23;124(17):2744-7.
40. Claas FH, Gijbels Y, van der Velden-de Munck J, van Rood JJ. Induction of B cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigens during fetal life. *Science*. 1988 Sep 30;241(4874):1815-7.
41. van Rood JJ, Zhang L, van Leeuwen A, Claas FH. Neonatal tolerance revisited. *Immunol Lett*. 1989 Apr;21(1):51-4.
42. Rocha V, Spellman S, Zhang MJ, Ruggeri A, Purtill D, Brady C, et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Dec;18(12):1890-6.
43. Van der Zanden HG, Van Rood JJ, Oudshoorn M, Bakker JN, Melis A, Brand A, et al. Noninherited maternal antigens identify acceptable HLA mismatches: benefit to patients and cost-effectiveness for cord blood banks. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Nov;20(11):1791-5.

Recibido: 20 de octubre de 2016.

Aprobado: 13 de febrero de 2017.

*Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, Cuba. CP 10800, Cuba.  
Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)