

## Medicina de precisión para seleccionar en Cuba los donantes haploidenticos de células progenitoras hematopoyéticas

### Precision medicine to select in Cuba the haploidentical donors of hematopoietic progenitor cells

---

#### AL DIRECTOR:

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con donante haploidentico (haplo-TCPH) es un tratamiento rápido y de bajo costo para los pacientes que no cuentan con un hermano idéntico en los antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés *human leukocyte antigens*), o que no pueden acceder a otras fuentes alogénicas de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>1,2</sup>

El haplo-TCPH ha emergido como una opción terapéutica factible para los países con menos recursos, teniendo en cuenta que su resultado actualmente es similar al de otros trasplantes alogénicos, aun cuando la mitad de los antígenos HLA del donante son incompatibles con el receptor.<sup>2-4</sup>

Como cada paciente puede contar con varios donantes haploidenticos, se hace necesario identificar a aquel cuyas células progenitoras hematopoyéticas provoquen menor enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) y menos recaídas de la enfermedad de base, al tiempo que permitan alcanzar mejor el quimerismo y la reconstitución del sistema inmunitario.<sup>5,6</sup>

No existe un consenso sobre el algoritmo de selección ideal.<sup>7</sup> Sin embargo, es unánime el criterio de que se debe analizar tanto el polimorfismo genético como el molecular y otros factores derivados de la interacción de los receptores y donantes con el medio, se ha denominado recientemente como "medicina de precisión".<sup>8-10</sup>

En el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), centro que brinda el soporte de histocompatibilidad a todo el sistema de salud cubano, se encuentra instalada la

---

tecnología que permite estudiar los genes y las proteínas relevantes para el resultado de los haplo-TCPH.<sup>11</sup>

En la selección del mejor donante haploidéntico es imprescindible el análisis del polimorfismo de los genes del sistema HLA, tanto para la identificación de los alelos de los *loci* HLA-A, B, C, DRB1, DPB1 y DQB1 que conforman los haplotipos HLA, como para garantizar ciertas incompatibilidades beneficiosas a nivel de los *loci* HLA-DRB1 y DPB1.<sup>5,6</sup>

La identificación de la segregación de haplotipos HLA permite conocer si entre donante y receptor existe incompatibilidad en los antígenos maternos no heredados (NIMA, del inglés *non-inherited maternal HLA antigens*). Algunos expertos sugieren incluir este factor dentro de los algoritmos de selección, debido a los beneficios de la tolerancia inmunológica que se produce por la exposición del feto a los NIMA.<sup>5</sup>

La tipificación HLA se realiza en el IHI por técnicas de biología molecular con métodos de baja y alta resolución con cebadores específicos de secuencia (SSP, del inglés *specific sequence primers*) y con oligonucleótidos específicos de secuencia (SSO, del inglés *sequence-specific oligo nucleotides*).

En la institución se utilizan programas informáticos que permiten estudiar el HLA a nivel de epítopes funcionales,<sup>12</sup> aunque en los últimos años han surgido evidencias de que las incompatibilidades totales, aunque se analicen a nivel de eplet, no impactan en la sobrevida, en el quimerismo hematopoyético y en la EICH aguda.<sup>5,13</sup>

Otro elemento a tener en cuenta es la alorreactividad de los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) y los haplotipos de los genes que codifican el receptor inmunoglobulínico del linfocito citolítico (KIR, del inglés *killer Ig-like receptors*).<sup>5,6</sup> La tipificación de KIR, al igual que de la de los genes que codifican los ligandos de estos receptores, está disponible en el IHI por el método de biología molecular conocido como SSO.

La detección y caracterización en el receptor de los anticuerpos anti-HLA específicos contra donante es una técnica de la medicina de precisión imprescindible para garantizar el éxito del haplo-TCPH.<sup>5,6</sup> En el centro se utilizan para este fin ensayos de fase sólida basados en métodos inmunoenzimáticos y con antígenos HLA unidos a microesferas.

La citometría de flujo es una metodología con alta sensibilidad para evaluar si el receptor presenta anticuerpos preformados contra los antígenos HLA de un donante potencial. Las pruebas cruzadas mediante esta plataforma han sido en el último lustro parte imprescindible del soporte de histocompatibilidad al trasplante renal a nivel nacional.

En caso de que un receptor presentara anticuerpos específicos contra un donante, en el IHI podría realizarse un tratamiento de desensibilización. Sin embargo, esta estrategia quedaría reservada solo para los casos extremos en que no existiera la posibilidad de seleccionar otro donante haploidéntico.

La disparidad entre receptor y donante en cuanto al estado serológico frente al citomegalovirus (CMV) es uno de los factores que condicionan el resultado del haplo-TCHP.<sup>5,6</sup> Para ello en la institución se cuenta con métodos inmunoenzimáticos que cuantifican los anticuerpos IgG anti-CMV. También está disponible un ensayo similar para el virus de Epstein Barr (EBV), para todos los estudios pretrasplante.<sup>14</sup>

El laboratorio de Inmunoematología del IHI, es el centro nacional de referencia para los hemodiagnostadores y garantiza identificar con precisión las compatibilidades e incompatibilidades menores y mayores en el sistema ABO, también relevantes en el haplo-TCPH.<sup>5,6</sup>

Para el proceso de selección no siempre es necesario realizar todas las pruebas citadas: en ocasiones las enfermedades de los posibles donantes constituyen una limitante. Además, existen otros elementos importantes como la edad, el sexo y el parentesco, que también deben incorporarse a los algoritmos de trabajo, y cuya evaluación no depende de la tecnología de punta.<sup>5,6</sup>

Finalmente, la principal fortaleza para poder aplicar la medicina de precisión en Cuba en la identificación del mejor donante para haplo-TCPH, es la presencia de un capital humano capacitado y con la determinación de utilizar los avances científicos en beneficio de los pacientes.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ciurea SO, Bayraktar UD. "No donor"? Consider a haploidentical transplant. *Blood reviews*. 2015;29(2):63-70.
2. 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;49(8):999-1008.
3. Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(10):1573-9.
4. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolanos-Meade J, Tsai HL, Showel MM, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica*. 2017;102(2):391-400.
5. Chang YJ, Luznik L, Fuchs EJ, Huang XJ. How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation? *J Hematol Oncol*. 2016;9:35.
6. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, Piluso A, Freed BM, Brown S, et al. Selecting the Best Donor for Haploidentical Transplant: Impact of HLA, Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotyping, and Other Clinical Variables. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):789-98.
7. McCurdy SR, Zhang MJ, St Martin A, Al Malki MM, Bashey A, Gaballa S, et al. Effect of donor characteristics on haploidentical transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood advances*. 2018;2(3):299-307.
8. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC)2011.
9. Wiebe C, Nickerson P. Human leukocyte antigen mismatch and precision medicine in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(4):500-5.

10. Sirota M, Sarwal MM. Transplantomics: Toward Precision Medicine in Transplantation Research. *Transplantation*. 2017;101(8):1777-82.
11. Macías Abraham C. Histocompatibilidad: pasado, presente y futuro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2015 [citado 14 ago 2018]; 31(1):[53-8 pp.]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892015000100006&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000100006&lng=es&nrm=iso) .
12. Bencomo Hernández A. Compatibilidad de epítopes HLA para el trasplante. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2017[citado 14 ago 2018]; 33(3). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892017000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es) .
13. Duquesnoy R, Spellman S, Haagenson M, Wang T, Horowitz MM, Oudshoorn M. HLA Matchmaker-defined triplet matching is not associated with better survival rates of patients with class I HLA allele mismatched hematopoietic cell transplants from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1064-71.
14. Costales Elizalde DT, Morera Barrios LM, González García N, Chang Monteagudo A, Marcell Rodríguez L, Ustariz García C, et al. Anticuerpos anti Citomegalovirus y anti virus de Epstein Barr en pacientes en espera de trasplante de Células Progenitoras Dematopoyéticas en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2017[citado 14 ago 2018]; 33(2). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892017000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es) .

**Arturo Chang Monteagudo**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

Recibido: octubre 17, 2018.

Aceptado: octubre 31, 2018.

*Dr. Arturo Chang Monteagudo.* Instituto de Hematología e Inmunología. Calle 19 # 960 e/ 8 y 10. Plaza de la Revolución. La Habana, CP 10400, CUBA. Tel (537) 832 0485/ 846 1112.

Correo electrónico : [rhematologia@infomed.sld.cu](mailto:rhematologia@infomed.sld.cu)