

Progenitores hemopoyéticos

COORDINADORES: A. URBANO ISPIZUA. *Sevilla*
J. DE LA RUBIA. *Valencia*

TRASPLANTE ALOGÉNICO: ¿MÉDULA ÓSEA O SANGRE PERIFÉRICA?

J. DE LA RUBIA

*Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe.
Valencia*

Introducción

Desde los primeros casos descritos a principios de la década de los ochenta, la administración de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) para la movilización de células progenitoras desde la médula a la sangre periférica se ha convertido en una técnica cada vez más utilizada como alternativa a la obtención clásica de progenitores hematopoyéticos (PH) directamente desde la médula ósea. Como en el caso del trasplante autólogo, los primeros trabajos en el campo del trasplante alogénico utilizando progenitores obtenidos de sangre periférica (alo-TSP) demostraron las ventajas de una rápida recuperación hematopoyética a corto plazo, con una notable reducción de la duración de la neutropenia y trombocitopenia cuando se compararon con el trasplante de médula ósea (alo-TMO). La confirmación posterior de estos datos y la mayor facilidad de obtención de un número suficiente de progenitores para el trasplante han consolidado el alo-TSP como una opción cada vez más usada en las unidades de trasplante, suponiendo en la actualidad el 75% de todos los trasplantes alogénicos realizados en Europa¹. Sin embargo, la aparición de diferentes estudios comunicando una mayor incidencia de complicaciones asociadas al alo-TSP, especialmente las derivadas de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) parecen haber ensombrecido las ventajas iniciales y han reavivado la discusión sobre la verdadera aportación del alo-TSP en el campo del trasplante alogénico.

En este trabajo resumiremos las características de obtención de ambos tipos de PH y su composición. Asimismo, comentaremos los principales estudios que han comparado la eficacia clínica de ambas modalidades de alotrasplante.

Obtención de progenitores

Como ya se ha mencionado, la administración de G-CSF al donante es el procedimiento más empleado para la movilización de progenitores a la sangre, y la aspiración de médula ósea mediante la realización de múltiples punciones en ambas crestas ilíacas con anestesia general o epidural es la técnica habitual de obtención de PH de médula ósea. Ambas técnicas pueden

considerarse seguras; sin embargo, esta realidad no debe dejar de lado la posibilidad de aparición de complicaciones graves que deben situar en su justo término unos procesos no exentos totalmente de riesgos.

Complicaciones de la obtención de progenitores hematopoyéticos

Una cuidadosa selección y evaluación del donante son requisitos necesarios para garantizar la seguridad del procedimiento y han hecho que, en conjunto, la obtención de progenitores se asocie a pocas complicaciones, siendo la mayoría leves, transitorias y sin implicaciones a largo plazo. En cuanto a las complicaciones graves, éstas son similares en ambos tipos de donación y oscilan entre 1,44 y 3 casos por cada 10.000 donaciones. Las asociadas a la extracción de médula se deben, sobre todo, a problemas derivados de la anestesia, infecciones y hemorragias. En un trabajo que incluyó 1.270 donaciones hubo 6 (0,5%) complicaciones graves². En Estados Unidos, el National Marrow Donor Program ha registrado las complicaciones graves observadas tras la donación de médula en donantes no emparentados. En las primeras 439 extracciones, hubo un efecto adverso grave (apnea) y 3 pacientes (0,6%) requirieron transfusión alogénica. La mediana de días hasta la recuperación tras la donación fue de 16 días, pero el 10% de los donantes aún presentaban algún problema relacionado con la extracción al mes de la donación³. Al contrario, y al no requerir hospitalización ni procedimientos de anestesia, la donación de PH de sangre resulta más confortable para los donantes que, además, se incorporan antes que los de médula ósea a sus actividades diarias tras la donación^{4,5}. En estos casos, los dolores óseos durante la administración del G-CSF son la principal complicación observada⁶. Sin embargo, y como en la donación de médula, también se han descrito casos esporádicos de complicaciones graves, especialmente cardiovasculares, debidas quizá a la conocida acción procoagulante del G-CSF. Asimismo, es una complicación característica (pero infrecuente) de la administración de G-CSF el aumento de tamaño del bazo y la posibilidad de rotura esplénica, por lo que se recomienda reposo relativo durante las semanas siguientes a la donación para minimizar el riesgo de aparición de este problema⁷.

En conjunto, y hasta el año 2005, se habían comunicado 9 fallecimientos de donantes de PH (6 de médula ósea y 3 de sangre periférica)⁸. Sin embargo, un estudio reciente del EBMT que incluyó más de 50.000 donaciones registró otros 5 fallecimientos, uno tras donar médula y los 4 restantes entre donantes de PH de sangre, todos de origen cardiovascular⁹.

Por último, se ha suscitado la discusión acerca del mayor riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas

Tabla 1. Complicaciones más frecuentes asociadas a la obtención de progenitores hematopoyéticos

Complicación	Médula ósea (%)	Sangre periférica (%)
Astenia	80	6
Dolor en punto de extracción	77	90*
Náuseas	51	5
Cefalea	36	33
Fiebre	22	6
Dolor de garganta	60	–
Sudoración	–	2,2
Hemorragias	9	–
Insomnio	–	1,3
Relacionada con vía central		<0,5
Método de donación preferido	20	60 ⁱ

*Dolores óseos generalizados; ⁱIndistinto (20%).

cas que pudieran presentar los donantes de sangre periférica derivado del potencial efecto leucemógeno del G-CSF. Sin embargo, debe destacarse con los datos actualmente disponibles que este temor es más teórico que real⁶. Además, no debe olvidarse tampoco el riesgo que, en general, presentan los familiares directos de un paciente con leucemia de desarrollar otra leucemia cuando se comparan con la población general e independientemente del tipo de PH que donen. Así, el estudio retrospectivo del EBMT ya mencionado⁸ detectó la aparición de neoplasias hematológicas tanto en donantes de médula como de sangre, lo que subraya la necesidad de situar esta potencial complicación en el contexto adecuado. Por último, sólo el seguimiento prolongado de un número suficiente de donantes permitirá responder con seguridad a esta cuestión. La Tabla 1 muestra las principales complicaciones asociadas a ambos tipos de donación de PH.

En resumen, y aunque no exento de riesgos (algunos graves), el proceso de donación de PH debe considerarse razonablemente seguro y sin diferencias significativas entre ambos tipos de procedimientos. Por ello –y quizá con alguna excepción muy concreta–, a la hora de decidir qué tipo de alo-TPH se va a efectuar deben valorarse más las ventajas y complicaciones que cada tipo de trasplante suponga en el receptor, que el riesgo que la obtención de PH pueda suponer para el donante.

Características y composición del injerto

Por las características del proceso de obtención de PH de SP que incluye la administración de G-CSF, es evidente que la cifra de progenitores presentes en el inóculo (medidos como células CD34+) es muy superior a la obtenida tras la extracción de médula ósea que se efectúa en condiciones basales, es decir, sin el uso previo de G-CSF. Sin embargo, la diferencia más acentuada desde el punto de vista del impacto clínico entre los PH de sangre y médula radica en las células accesorias presentes en el injerto. Así, el número de linfocitos B, T y células NK es 5-10 veces superior en un injerto de SP que de médula. Esto explica también la mayor facilidad en el injerto postrasplante; pero, probablemente, también las diferencias en la mayor incidencia de EICH y en la más rápida reconstitución inmune observada tras el alo-TSP^{10,11}. La Tabla 2 muestra de manera resumida las principales diferencias en la composición entre los dos tipos de alo-TPH.

Resultados clínicos del trasplante según el tipo de progenitor empleado

Recuperación hematopoyética

Una característica común en los trabajos que han comparado el alo-TSP con el alo-TMO es la mayor rapidez en la recuperación hematopoyética observada tras el primero, con tiempos significativamente más cortos en la duración de la neutropenia y trombocitopenia postrasplante. Así, en un metaanálisis reciente de nueve ensayos aleatorizados que incluyó más de 1.000 pacientes, la mediana de recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 14 días en los receptores de alo-TSP frente a 21 y 22 días en los sometidos a alo-TMO ($p < 0,00001$ en ambos casos)¹². El impacto clínico de esta ventaja, sin embargo, parece menor. Así, un estudio no aleatorizado del EBMT no detectó diferencias en la mortalidad relacionada con el trasplante ni en la supervivencia global (SG) en función del tipo de PH empleado¹², resultados posteriormente comprobados por otros grupos (Tabla 3). Por otro lado, en relación con el número de células progenitoras en el inóculo, hay que destacar que si bien en el alo-TMO diferentes trabajos han demostrado una menor mor-

Tabla 2. Esquema de las principales diferencias en la obtención y composición de ambos tipos de fuentes de células progenitoras para el trasplante

Fuente de progenitores	Procedimiento de obtención	Volumen (L)	Células CD34+ ($\times 10^6/\text{kg}$)	Linfocitos T ($\times 10^6/\text{kg}$)	Linfocitos B ($\times 10^6/\text{kg}$)	Células NK ($\times 10^6/\text{kg}$)
Médula ósea	Anestesia general	1-1,2	1-2	24	15	77
Sangre periférica	Administración de G-CSF	0,2-0,3	4-8	280-290	93	6

Tabla 3. Resultados clínicos de estudios comparativos de alo-TSP y alo-TMO en pacientes con neoplasias hematológicas

Autor/año	Núm. pacientes	Diagnóstico	Tipo de estudio	Resultados	Comentarios
Morton/2001	57	Neoplasias hematológicas	Unicéntrico	Alo-TMO: ↓ EICHc (p < 0,02)	Alo-TMO con G-CSF
Vigorito/1998	56	Neoplasias hematológicas	Multicéntrico. Aleatorizado	Alo-TMO: ↓ EICHc	
Couban/2002	228	LMC, LMA, SMD	Multicéntrico. Aleatorizado	Alo-TSP: ↓ MRT Alo-TSP: ↑ SG (p = 0,04)	
EBMT/2002	350	LMA, LLA, LMC, SMD	Multicéntrico. Aleatorizado	Alo-TMO: ↓ EICHa (p = 0,01) Alo-TMO: ↓ EICHc (p = 0,006)	
Mahmoud/1999	30	Neoplasias Hematológicas	Unicéntrico	Alo-TSP: ↓ EICHa (p = 0,01)	
Blaise/2000	101	LMA, LLA, LMC	Multicéntrico. Aleatorizado	Alo-TMO: ↓ EICHc	
Cornelissen/2003	120	Neoplasias hematológicas	Multicéntrico. Aleatorizado	Alo-TMO: ↑ SG (p = 0,04)	Deplecionado de LT
Heldal/2000	61	Neoplasias hematológicas	Multicéntrico. Aleatorizado	No diferencias	
Powles/2000	39	Neoplasias hematológicas	Aleatorizado	Alo-TSP: ↓ RR (p = 0,01)	
Bensinger/2001	176	Neoplasias hematológicas	Multicéntrico. Aleatorizado	Alo-TSP: ↓ RR (p = 0,04) Alo-TSP: ↑ SLE (p = 0,03)	
Guardiola/2002	234	SMD	Multicéntrico. Retrospectivo	Alo-TSP: ↑ SLE (p < 0,01)	
Champlin/2000	824	LMA, LLA, LMC	Multicéntrico. Retrospectivo	Alo-TSP: ↑ EICHc (p = 0,02) Alo-TSP: ↓ MRT y ↑ SLE (p < 0,001); ↓ Duración hospitalización	Datos al año. Ventajas de alo-TSP en enfermedad avanzada
Gallardo/2009	820	Neoplasias hematológicas	Multicéntrico. Casos y controles	Alo-TSP: ↑ EICHa (p = 0,02) y ↑ EICHc extensa (p < 0,001)	
Ringden/2002	4.575	LMA, LLA	Multicéntrico. Retrospectivo	Alo-TSP: ↑ EICHc (p < 0,05)	Manipuladas y no manipuladas
Friederichs/2009	350	LMA, LLA, MC	Multicéntrico	Alo-TSP: ↑ EICHc (p < 0,05) y ↑ tratamiento inmunosupresor; ↓ recaídas tardías (p = 0,06)	

Alo-TSP: alotrasplante de sangre periférica; Alo-TMO: alotrasplante de médula ósea; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; SMD: síndromes mielodisplásicos; EICHa: enfermedad injerto contra huésped aguda; EICHc, enfermedad injerto contra huésped crónica; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

talidad y mayor supervivencia en los receptores de inóculos más altos tanto de donante familiar como no emparentado¹³⁻¹⁶, éste no parece ser el caso en los receptores de alo-TSP. Al contrario, varios grupos han sugerido que la presencia de un alto número de células CD34+ (> 8 × 10⁶/kg) en el injerto no sólo no mejora los resultados clínicos sino que, incluso, podía tener un efecto negativo en la supervivencia al asociarse a una más elevada incidencia de EICH crónica¹⁶. Este hallazgo podría explicarse porque los injertos con números más altos de células CD34+ también tendrían

un número más elevado de células accesorias responsables de la aparición de esta complicación, lo que, a su vez, exigiría la necesidad de un tratamiento inmunosupresor más prolongado¹⁷.

ECIH aguda

El temor inicial de una mayor incidencia de EICH aguda tras el alo-TSP derivado de la infusión del elevado número de linfocitos T no se ha visto reflejado en

la mayoría de los trabajos. En otro metaanálisis de 15 estudios publicado en 2001 se observó una discreta mayor incidencia de EICH aguda cuando se consideró globalmente (RR: 1,16) pero sin diferencias en las formas más graves (grado III-IV)¹⁸, resultados confirmados posteriormente por otros autores en series más numerosas^{12,19-21}. Sin embargo, en otro metaanálisis publicado recientemente sí se observó una mayor incidencia de las formas más graves (grados III-IV) de EICH aguda entre los receptores de alo-TSP ($p = 0,03$), resultados ratificados en un estudio de casos y controles realizado recientemente por el Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH)²², aunque estas diferencias no tuvieron impacto en la supervivencia¹². Por último, desde el punto de vista clínico, la EICH observada presentaba similares características a las descritas en los receptores de alo-TMO¹⁷.

EICH crónica

A pesar de todo lo mencionado hasta ahora, han sido los datos comunicados sobre la incidencia de EICH crónica entre receptores de alo-TSP lo que ha puesto sobre la mesa las dudas acerca de la verdadera aportación que la sangre periférica realizada en el campo del alo-TPH. En este sentido hay que subrayar que prácticamente todos los estudios que comparan ambos tipos de trasplantes coinciden en demostrar una incidencia más elevada de EICH crónica entre los receptores de alo-TSP, tanto globalmente como en su forma extensa^{12,18,21,22}. La causa de la mayor incidencia de EICH crónica en el alo-TSP no es, sin embargo, bien conocida y se ha atribuido tanto a la cifra más alta de células CD34+ infundidas como a la presencia de un mayor número de células accesorias (linfocitos T, células NK, dendríticas) con un papel muy importante en procesos claves en el postrasplante²³. Deben, pues, discutirse detalladamente entre el especialista y el paciente los riesgos derivados de la EICH crónica frente a las posibles ventajas de una menor tasa de recaídas asociada a esta complicación. En este sentido, jugará un papel importante en el futuro inmediato la realización de estudios de calidad de vida que nos permitan conocer mejor el impacto real que esta mayor incidencia de EICH tiene en la vida de los pacientes, datos que, lamentablemente están mencionados sólo de forma marginal en unos pocos estudios.

Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global

Inicialmente, cuando se comparó el alo-TSP con el alo-TMO, se observó una mejor SG y supervivencia libre de progresión (SLE) en los receptores de alo-TSP

con enfermedad en fases avanzadas, especialmente leucemia mieloblástica aguda y leucemia mieloide crónica, mientras que en pacientes de riesgo estándar esta diferencia no se detectaba^{12,18,20}. Este dato de alguna manera “equilibraría” la mayor mortalidad tardía que podría derivarse de la mayor frecuencia de EICH crónica observada tras el alo-TSP. Resultados similares se han descrito en pacientes con SMD donde la realización de alo-TSP se asoció a una menor mortalidad y una mayor SLE excepto en los pacientes con citogenética de mal pronóstico¹⁹. Sin embargo, estudios más recientes no han confirmado estos datos iniciales. Así, el trabajo de casos y controles del GETH que ya hemos mencionado no observó diferencias en la SLE, SG ni en la probabilidad de recaída en función del tipo de TPH independientemente del estadio de enfermedad al trasplante²². En este mismo sentido van los resultados de diferentes análisis del EBMT que tampoco ha demostrado diferencias significativas en SG ni en la supervivencia libre de leucemia ni en función del diagnóstico ni del estado de la enfermedad al trasplante^{22,24}. Además, la realización de alo-TSP no parece añadir ventajas especiales en aquellas enfermedades hematológicas no malignas donde no es necesario el papel inmunoterapéutico de la EICH. Así, los resultados preliminares parecen indicar una peor evolución en pacientes jóvenes con aplasia medular sometidos a alo-TSP cuando se compara con alo-TMO, debido a una mayor mortalidad precoz entre los primeros por la mayor incidencia de EICH crónica²⁵.

Por último, cabe comentar que se ha explorado la realización de alo-TMO tras la administración de G-CSF al donante. Aunque la experiencia es limitada, los datos disponibles sugieren que esta modalidad de TPH presenta las ventajas de ambos tipos de trasplante sin sus problemas asociados, es decir, la más rápida recuperación hematopoyética postrasplante del alo-TSP con una incidencia de EICH crónica similar, o incluso menor, que la observada tras el alo-TMO²⁶.

Calidad de vida

Como ya hemos comentado, este aspecto del TPH inicialmente menos estudiado está adquiriendo gran relevancia en los últimos años, en los que un número cada vez mayor de pacientes son largos supervivientes. En esta área, los diferentes trabajos apuntan a un mayor deterioro en los diferentes parámetros de calidad de vida entre los receptores de alo-TSP debido a la mayor incidencia de EICH crónica ya comentada y a la, lógicamente, necesidad de una mayor duración del tratamiento inmunosupresor en estos enfermos, lo que es causa de diferentes problemas a largo plazo^{17,21,22}.

Conclusión

La realización de un alo-TPH con progenitores de sangre periférica se acompaña de una rápida recuperación hematopoyética y una menor incidencia de complicaciones peritrasplante. Esto ha permitido ampliar la realización de trasplantes a un mayor número de pacientes y ha contribuido a desarrollar nuevas modalidades terapéuticas como los trasplantes con acondicionamientos de intensidad reducida. A pesar de estas ventajas, la decisión sobre qué fuente de PH es la más adecuada para la realización de un trasplante alogénico es más compleja. Como ya hemos comentado, la rapidez de la recuperación hematopoyética tras el alo-TSP se contrapone a la mayor incidencia de EICH, sobre todo crónica, por lo que este procedimiento no parece aportar ventajas significativas en términos de SG o SLE frente al alo-TMO, especialmente en pacientes con enfermedades de riesgo estándar. Podría beneficiarse de este proceder el subgrupo de enfermos en los que, por trasplantarse en fases más avanzadas de enfermedad, pueda tener papel terapéutico el efecto de injerto contra tumor que acompaña la EICH crónica aunque no existen todavía datos concluyentes que confirmen este extremo. Por último, y con la información actualmente disponible, no está indicada la realización de alo-TSP en pacientes con enfermedades hematológicas no malignas.

Bibliografía

1. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A. Joint Accreditation Committee, International Society for Cellular Therapy; European Group for Blood and Marrow Transplantation. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 1069-85.
2. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Bensinger WI, Doney KC, et al. Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 1984; 64: 630-4.
3. Stroncek, DE, Holland, PV, Bartch, G, Bixby T, Simmons RG, Antin JH, et al. Experiences of the first 493 unrelated marrow donors in the National Marrow Donor Program. *Blood* 1993; 81: 1940-6.
4. Favre G, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al. Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 873-80.
5. Rowley SD, Donaldson G, Lilleby K, Bensingter W, Appelbaum F. Experience of donors enrolled in a randomized study of allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2001; 97: 2541-8.
6. De la Rubia J, de Arriba F, Arbona C, Pascual MJ, Zamora C, Insunza A, et al. Follow-up of healthy donors receiving G-CSF for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection. Results of the Spanish Donor Registry. *Haematologica* 2008; 93: 735-40.
7. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 185-92.
8. Horowitz M, Confer LD. Evaluation of hematopoietic stem cell donors. *Hematology* 2005: 469-75.
9. Halter J, Kodera Y, Urbano Ispizua A, Greinix HT, Schmitz N, Favre G, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009; 94: 94-101.
10. Körbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood* 2001; 98: 2900-8.
11. Tala RN, Urbano-Ispizua A, Martino R, Batlle M, Fernández-Avilés F, Herrera C, et al. G-CSF increases the number of peripheral blood dendritic cells CD16+ and modifies the expression of the costimulatory molecule CD86+. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 873-9.
12. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic Peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074-87.
13. Gorin NC, Labopin M, Rocha V, Arcese W, Beksac M, Gluckman E, et al. Marrow versus peripheral blood for genotypically identical allogeneic stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia: influence of dose and stem cell source shows better outcome with rich marrow. *Blood* 2003; 102: 3043-51.
14. Dominletto A, Lamparelli T, Raiola AM, Van Lint MT, Gualandi F, Berisso G, et al. Transplantation-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 3930-4.
15. Sierra J, Storer B, Hansen JA, Björke JW, Martin PJ, Petersdorf EW, et al. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose. *Blood* 1997; 89: 4226-35.
16. Schmitz N, Beksack M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* 2002; 100: 761-7.
17. Flowers M, Parker P, Johnston L, Matos A, Storer B, Bensinger W, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood* 2002; 100: 415-9.
18. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3685-91.
19. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, Ruutu T, Locatelli F, Bogaerts M, et al. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 99: 4370-8.
20. Champlin R, Schmitz N, Horowitz M, Chappuis B, Chopra R, Cornelissen J, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95: 3702-9.
21. Friederichs B, Tichelli A, Bacigalupo A, Russell N, Ruutu T, Beksac M, et al. Randomized comparison of bone marrow and peripheral blood stem cells for treatment of leukaemia - long-term follow-up results on survival. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43 (Suppl. 1): S3.
22. Gallardo D, de la Cámara R, Nieto JB, Espigado I, Iriondo A, Jiménez-Velasco A, et al. Is mobilized peripheral blood

comparable with bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation from HLA-identical sibling donors? A case-control study. *Haematologica* 2009 (en prensa).

23. Ringden O, Labopin M, Bacigalupo A, Arcese W, Schaefer U, Willemze R, et al. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4655-64.
24. Schmitz N, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al. Filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia: 3-year results from the EBMT randomized trial. *Haematologica* 2005; 90: 643-8.
25. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh J, Bacigalupo A, Brede-son CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* First Edition Paper, prepublished online May 2, 2007; DOI 10.1182/blood-2007-03-081596.
26. Elfenbein G, Sackstein R. Primed marrow for autologous and allogeneic transplantation: a review comparing primed marrow to mobilized peripheral blood and steady-state marrow. *Exp Hematol* 2004; 32: 327-39.

support the production of hematopoietic progenitor cells over a period of several weeks to months. Frideinstein⁴ already described a population of adherent cells from the bone marrow that were non-phagocytic and exhibited a fibroblast-like appearance. Upon culture at low density either as whole bone marrow or following separation over a density gradient the cells formed characteristic colonies derived from a single precursor, referred to as Colony-Forming-Unit Fibroblastic or CFU-F. Following ectopic transplantation under the kidney capsule these cells gave rise to a broad spectrum of differentiated connective tissues including bone, cartilage, adipose tissue and myelo-supportive stroma. Based on these observations it was proposed that these tissues were derived from a common precursor cell residing in the bone marrow, termed the stromal stem cell, the bone marrow stromal stem cell, the mesenchymal stem cell or the skeletal stem cell.

Because of their ability to migrate to sites of tissue injury, MSCs have emerged as a promising therapeutic modality for tissue regeneration and repair. Several studies in animal models have demonstrated that MSCs are capable of long-term engraftment and in vivo differentiation, and encouraging results have been reported in clinical use. MSCs are known to secrete a number of cytokines and regulatory molecules implicated in different aspects of hematopoiesis. These characteristics have generated clinical interest to use MSCs to enhance hematopoietic stem cell engraftment. Indeed animal models provide experimental evidence that MSCs facilitate engraftment. In addition to providing critical growth factors, MSCs display immunosuppressive properties that might facilitate engraftment. In vitro studies with human, baboon, and murine MSCs demonstrated that MSCs suppress the proliferation of T cells induced by alloantigens or mitogens. Furthermore, MSCs have been reported to induce T cell division arrest, to inhibit the differentiation and maturation of dendritic cells, and to decrease the production of inflammatory cytokines by various immune cell populations. In line with their immuno-suppressive capacities in vitro, animal studies indicate that MSCs also display immunosuppressive capacities in vivo. Allogeneic MSCs may prolong skin allograft survival in immunocompetent baboons and may prevent the rejection of allogeneic tumor cells in immunocompetent mice. The mechanisms underlying these effects of MSCs have not been clearly identified. Although conflicting results have been reported, most studies agree that soluble factors are involved. The therapeutic application of the immunosuppressive properties of MSCs has already been exploited in the clinical setting for the treatment of acute graft-versus-host

MESENCHYMAL STEM CELL THERAPY, A NEW FORM OF IMMUNE SUPPRESSION

W.E. FIBBE

Department of Immunohematology and Blood Transfusion. University Medical Center. Leiden (Países Bajos)

Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent progenitor cells that have emerged as a promising tool for clinical application. The interest in MSC therapy has been raised by the observation that MSCs are able to modulate immune responses in vitro and in vivo. These properties may be used in clinical therapy in the context of allogeneic stem cell transplantation, in particular to modulate Graft-versus-Host disease and graft rejection.

Human marrow stromal cells or mesenchymal stem cells comprise a heterogeneous population of cells including reticular endothelial cells, fibroblasts, adipocytes, and osteogenic precursor cells that provide growth factors, cell to cell interactions, and matrix proteins that play a role in the regulation of hematopoiesis. The notion that the stromal micro-environment could support hematopoiesis followed by the development of the long-term bone marrow culture (LTBMC) by Dexter. In this system an adherent bone marrow derived stromal culture could

disease after allogeneic stem cell transplantation and for prevention of graft rejection after haplo-identical transplantation.

In a series of 25 children undergoing haplo-identical stem cell transplantation, the co-transplantation of MSCs derived from the haplo-identical stem cell donor resulted in complete prevention of graft rejection that was observed in 20% of a cohort of historical controls. In a collaborative phase 2 study MSCs were applied in 55 patients with steroid resistant grade 2-4 graft-versus-host disease. Treinta patients (55%) had a complete response and 9 patients showed improvement, resulting in an overall response rate of 70%. Complete responding patients had significant lower transplantation related mortality one year after infusion than patients with partial or no response and also showed a higher overall survival rate at two years after transplantation. These results suggest that infusion of ex-vivo expanded mesenchymal stem

cells might be an effective therapy for patients with steroid resistant graft-versus-host disease.

References

1. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, Lanino E, Sundberg B, Bernardo ME, Dini G, Egeler RM, Bacigalupo A, Fibbe WE, Ringdén O. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371: 1579-86.
2. Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007; 110: 3499-506.
3. Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink EL, Willemze R, Fibbe WE. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+-derived and monocyte-derived dendritic cells. *Immunol* 2006; 177 (4): 2080-7.
4. Nauta AJ, Westerhuis G, Kruisselbrink AB, Lurvink EG, Willemze R, Fibbe WE. Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting. *Blood* 2006; 108: 2114-20.