

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ESTUDIOS EX VIVO E IN VITRO

C. Carbo¹, M. Palomo¹, G. Arderiu¹, F. Navalon¹, F. Fernandez², M. Rovira², R. Mazzara¹, G. Escolar¹, M. Diaz-Ricart¹, E. Carreras²

¹Hemoterapia-Hemostasia, CDB, ²Unidad de TPH, Hospital Clínic, IDIBAPS, UB, Barcelona

Introducción: La disfunción endotelial observada tras el transplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH) parece tener su origen en un régimen de acondicionamiento intensivo y a fenómenos de alo-reactividad. Hemos evaluado el efecto de un tratamiento de acondicionamiento menos agresivo sin el componente de alo-reactividad sobre la integridad del endotelio vascular.

Métodos: Muestras de sangre de pacientes tratados con BEAM (n=10) fueron recolectadas antes (Pre) y después del acondicionamiento (0) y tras 7, 14 y 21 días del transplante. Células endoteliales (CE) en cultivo fueron expuestas a medio conteniendo suero de los distintas muestras para evaluar cambios en distintos marcadores de disfunción endotelial: morfología, ciclo celular, expresión de factor de von Willebrand (FVW), receptores de adhesión (E-selectina, VCAM1 e ICAM1), adhesión de leucocitos sobre monocapas de CE y adhesión de plaquetas sobre la matriz extracelular generada (MEC) en condiciones de flujo. La actividad de la metaloproteasa para el FVW, ADAMTS-13, y los niveles de FVW y de los receptores solubles para el TNF-alpha (RI y II) fueron evaluados en las muestras de plasma.

Resultados: La exposición de células endoteliales a medio conteniendo suero de los pacientes produjo cambios significativos en todos los marcadores evaluados, más notables siempre en las muestras correspondientes al día 14. Detectamos alteraciones en la morfología celular, con un incremento progresivo en la proporción de células en fase de mitosis. Observamos un aumento significativo de los receptores de adhesión en la superficie celular, especialmente VCAM1, y un incremento en la expresión de FVW en la MEC. Estos resultados fueron correlacionados con un aumento en la adhesión de leucocitos sobre las CE y en la interacción plaquetaria sobre la MEC tras exponer estas superficies a sangre en condiciones de flujo. En los estudios *ex vivo*, detectamos un aumento en la cantidad de TNF-alpha RI y II plasmático y de FVW, ambos máximos en el día 14. Los valores de actividad ADAMTS-13 estaban inversamente relacionados con los de FVW plasmático.

Conclusiones: El incremento en los marcadores de inflamación endotelial detectados tanto en los estudios realizados *ex vivo* como *in vitro*, sugiere que, al igual que en el TPH alogénico, existe un daño endotelial asociado al TPH autólogo. Esta disfunción endotelial es más notable en el día 14 después del THP. Estos estudios deberán ser ampliados para entender los posibles mecanismos implicados.