

GENERACIÓN “GMP” DE CÉLULAS MESENQUIMALES Y SU EMPLEO COMO AUXILIARES EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Fernández MN, Regidor C, Bautista G, Ruiz E, García-Marco JA, Sanjuán I, Gil S, Forés R, Krsnik I, Ojeda E, Sánchez R, Panadero N, Gutiérrez Y, Sánchez-Mora D y Cabrera R.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta de Hierro, UAM. (Ayudas: PI AlloStem, FIS 03/0961 y 04/2794 y Fundación "Gabrielle Rich")

Introducción: Las células estromales multipotenciales o MSC tienen entre sus propiedades generar elementos celulares que forman parte del microambiente hematopoyético y ejercer efectos anti-inflamatorios y moduladores de la respuesta inmune, por lo que se investiga su posible utilidad como células auxiliares en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con los fines de favorecer el prendimiento y de prevenir/tratar la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH). La médula ósea (MO) y la grasa subcutánea son tejidos de los que se pueden obtener con facilidad, precisándose de expansión exvivo para conseguir un número suficiente para su uso terapéutico.

Métodos. Presentamos el método adoptado por el grupo EBMT de MSC para su generación en condiciones GMP a partir de aspirados de MO, los resultados obtenidos con el mismo en nuestro Centro en 12 casos y nuestros resultados iniciales en su uso clínico. Para su generación se partió de un aspirado de 59-80 ml de MO. En 11/12 casos (un cultivo perdido por contaminación) se obtuvieron células con morfología e inmunofenotipo característicos, con rendimientos en número total de $80-431 \times 10^6$ (mediana 271), correspondientes a $1,01-5,00 \times 10^6/\text{Kg}$ (mediana 4 para los pacientes receptores, y tiempo total de generación de 16-38 días (30). Los pases requeridos han sido entre 1 y 2, con tendencia a tiempos de generación más cortos y rendimientos más altos en los donantes de menor edad.

Resultados: Hemos utilizado las MSC así producidas en 5 pacientes. Cuatro han sido receptores de TSCU “dual”, con coin fusión de $2-3 \times 10^6/\text{Kg}$ de células CD34+ y/o CD133+ movilizadas y altamente purificadas, obtenidas de un donante auxiliar, del que se obtuvieron también las MSC. Los 4 recibieron una dosis de $1-2 \times 10^6$ MSC/Kg inmediatamente tras el trasplante, con objetivos de prevenir EICH y observar posibles efectos sobre el prendimiento. Las infusiones fueron bien toleradas. El número de casos y tiempos de seguimiento son todavía insuficientes para valorar efecto sobre prendimiento e incidencia de EICH. Uno desarrolló EICHa-II cutáneo no controlable con esteroides y respondió a una dosis de 10^6 MSC/Kg. En el 5º caso las MSC se usaron para tratamiento de EICHa-IV (colemia de 6.5 mg/dl y diarrea líquida de $> 4 \text{ L/24h}$) refractaria a esteroides, en la receptora de 49 años de un alo-TPH familiar HLA id, realizado, tras acondicionamiento mieloablativo, con megadosis de células CD34+ ($10^6/\text{Kg}$) y limitación de linfocitos T a $10^5/\text{Kg}$, para tratar una PV en fase gastada y transformación blástica en RP. La EICH-IV se desarrolló tras la infusión de linfocitos del donante ($10^7/\text{Kg}$) con el objetivo de eliminar celularidad autóloga residual, con resultado de quimerismo completo. Se utilizaron MSC obtenidas de la misma donante, con importante RP de la EICH tras 2 dosis de $1 \times 10^6/\text{Kg}$ con 3 días de intervalo, que evolucionó a RC tras una dosis adicional de $2 \times 10^6/\text{Kg}$ 6 días después.