

Conceitos de Transplante Haploidêntico

Leonardo Javier Arcuri

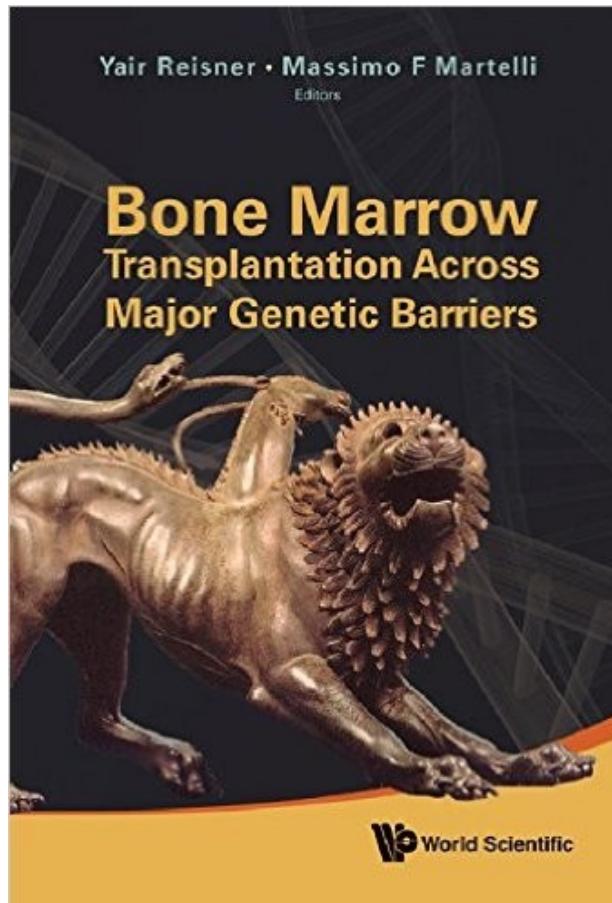
Apoio



Ministério da
Saúde



Haploidêntico – assunto da moda



Bone Marrow Transplantation (2015) **50**, S1–S5
© 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/15
www.nature.com/bmt



OVERVIEW

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: state of art

Y Reisner¹, F Aversa² and MF Martelli³

For patients with hematologic malignancies at high risk of relapse who do not have matched donors, a suitable alternative stem cell source is the HLA-haploidentical 2- or 3-loci mismatched family donor who is readily available for nearly all patients. Transplantation across the major HLA barrier is associated with strong T-cell alloreactions, which were originally manifested as a high incidence of severe GVHD and graft rejection. The present overview of the 7th symposium on haploidentical transplantation that took place at the Weizmann Institute on February 2014, shows how these obstacles to successful transplantation can now be overcome. The review also discusses the advantages and drawbacks of current options for full haplotype-mismatched transplantation and highlights innovative approaches for rebuilding immunity, reducing leukemia relapse and improving survival after transplantation. In addition, new modalities for immune tolerance induction following nonmyeloablative conditioning are discussed, showing new options for treatment of elderly patients who cannot tolerate myeloablative conditioning protocols, as well as novel strategies for immune tolerance and chimerism induction as a platform for cell therapy and organ transplantation.

Bone Marrow Transplantation (2015) **50**, S1–S5; doi:10.1038/bmt.2015.86

CRITICAL REVIEW

AJH

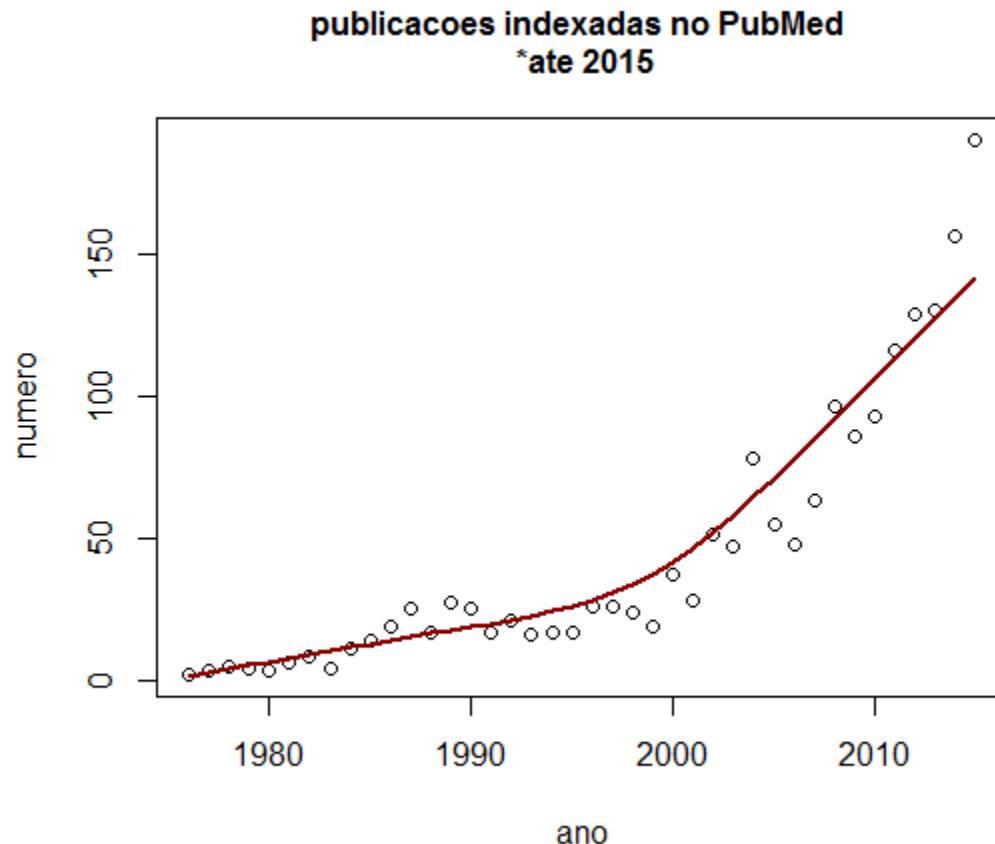
An overview of conditioning regimens for haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide

Munira Shabbir-Moosajee,¹ Lindsey Lombardi,² and Stefan O. Ciurea^{2*}

Haploidentical related donors are an attractive alternative source of stem cells for allogeneic stem cell transplantation due to widespread availability and ease of stem cell procurement. Historically, haploidentical stem cell transplantation (HaploSCT) with extensive T-cell depletion has been associated with high rates of infectious complications and nonrelapse mortality (NRM). Post-transplantation cyclophosphamide (PTCy) has been shown to induce immune tolerance, effectively control graft-versus-host-disease (GVHD), and is associated with lower NRM, making it a preferred option for patients undergoing HaploSCT. Over the last decade, several groups investigated PTCy for GVHD prevention in HaploSCT; it is now successfully utilized with both myeloablative and nonmyeloablative conditioning regimens with survival comparable to HLA-matched transplantation. Future directions will focus on optimizing conditioning regimens by diagnosis, improving donor selection, and enhancing graft-versus-leukemia effect.

Am. J. Hematol. 90:541–548, 2015. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.





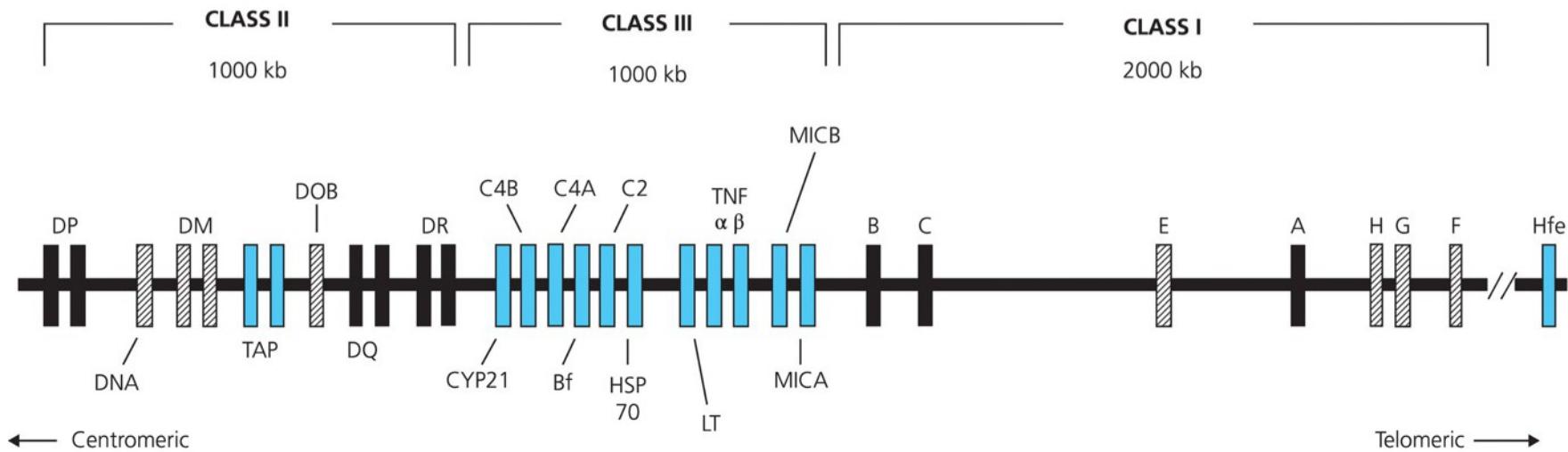


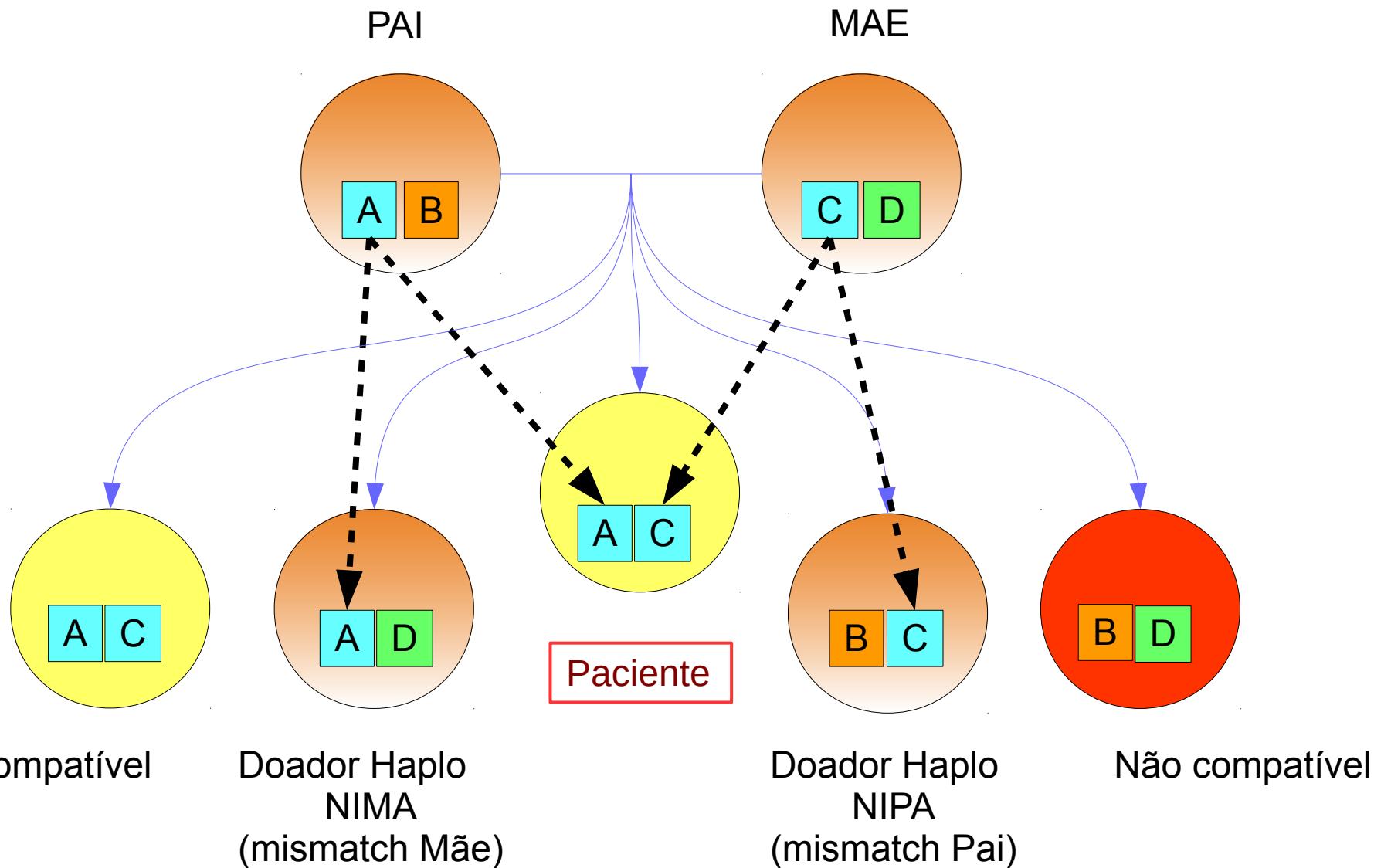
- **Transplante familiar parcialmente compatível**
 - Definição
 - Contexto e Histórico
 - Barreira da incompatibilidade genética
 - Principais complicações
 - Seleção do doador



- **Compatibilidade para transplante**
 - TOTALMENTE baseada no sistema HLA
 - Padrão ouro:
 - Doador Aparentado ou não-aparentado 100% compatível
 - Uma única incompatibilidade HLA
 - Maior mortalidade
 - Mais Doença do Enxerto contra o Hospedeiro
 - Transplante Haploidêntico
 - Doador com 50% de compatibilidade HLA
 - Barreiras
 - Rejeição
 - DECH
 - Recuperação Imune

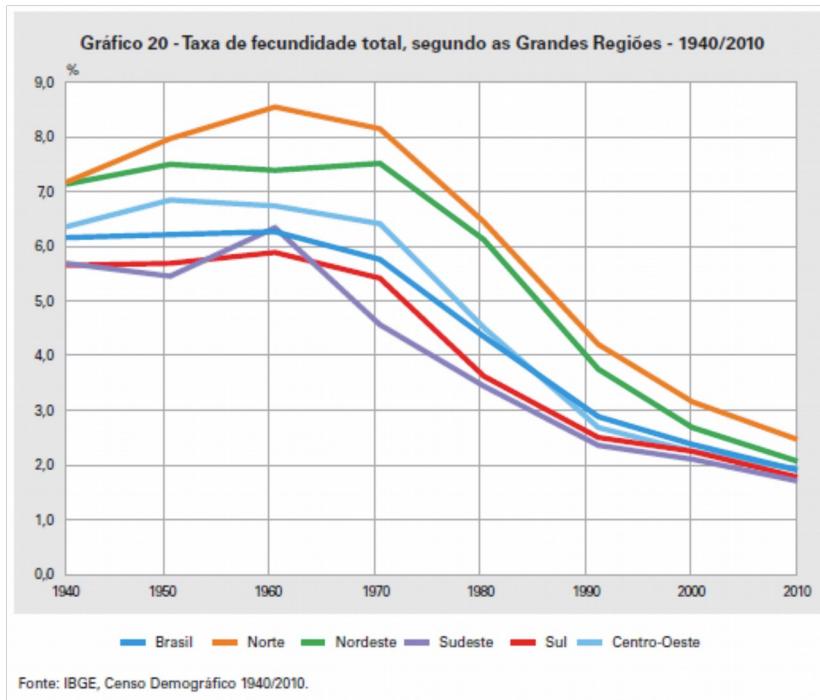
Major Histocompatibility Complex (MHC)



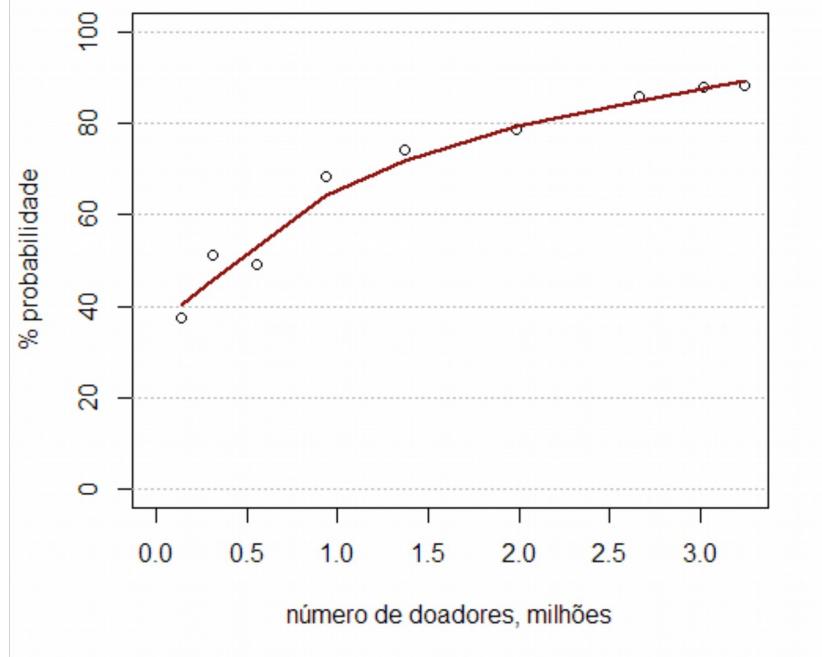


Transplante Aparentado e Não aparentado

Taxa de fecundidade no Brasil



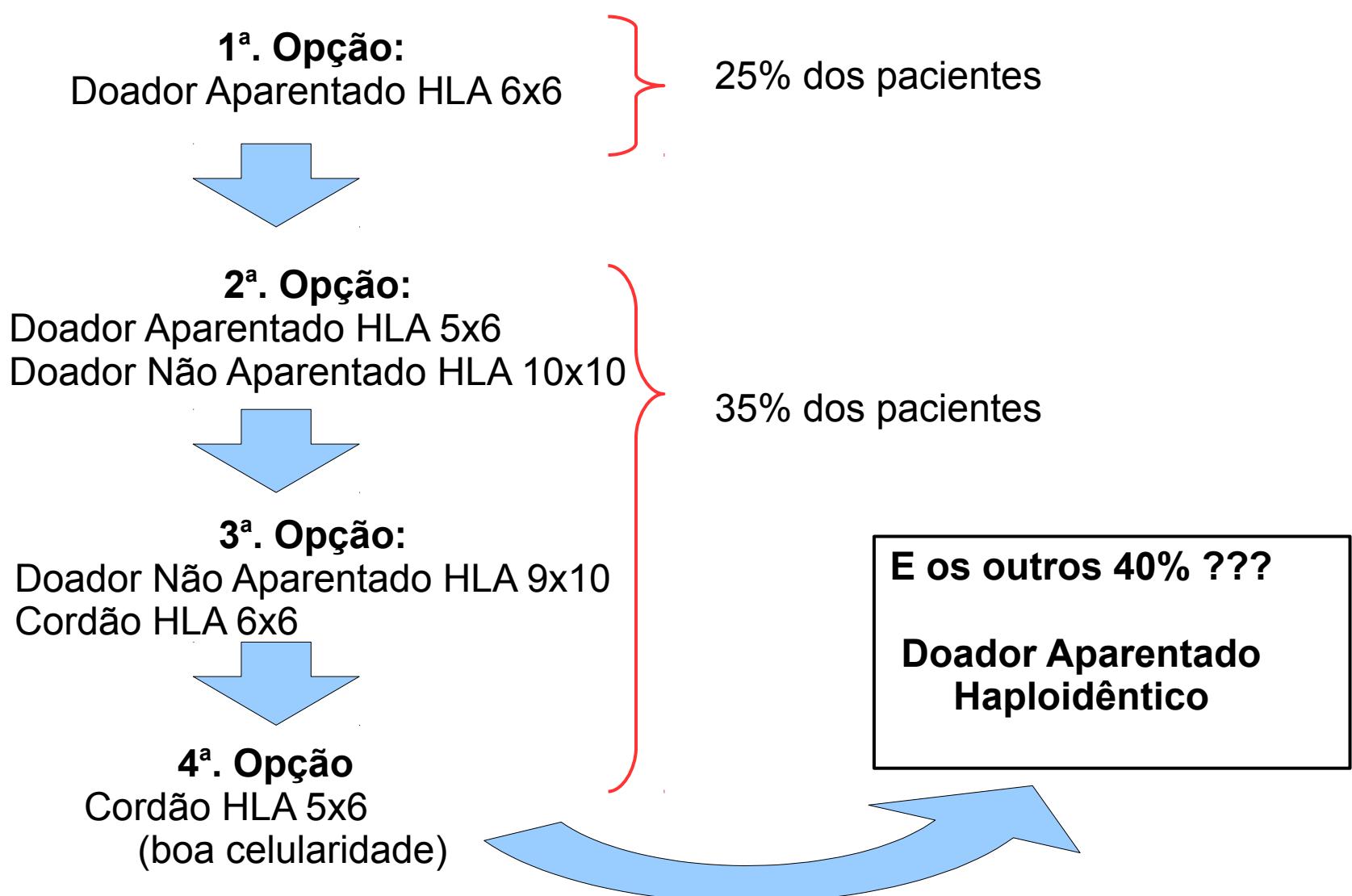
REREME:
Percentual de doador não aparentado
(em fase inicial)



Menos de 25% terão doador irmão 6x6!

**Capacidade limitada dos registros
em atender pacientes devido a
combinações pouco frequentes de HLA**

Algoritmo para seleção de doador



Histórico

Mesma plataforma de TMO aparentado
Alta toxicidade
Alta incidência de DECH

Depleção de células T
Rejeição
Reconstituição imune ruim
Recaída
SCID: Resultados Bons!

Depleção de células T
+ megadose cels. tronco
Redução de Rejeição

Estratégias atuais

Ciclofosfamida pós transplante

Imunossupressão intensa

Megadose CD34
+ seleção negativa:
CD3/CD19 ou CD $\alpha\beta$ /CD19

1980

1990

2000

2010



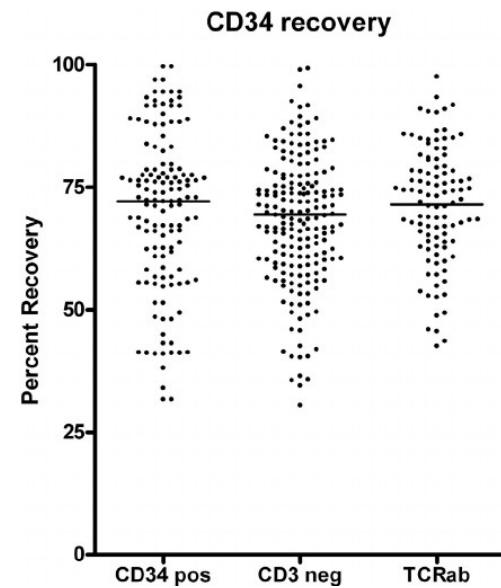
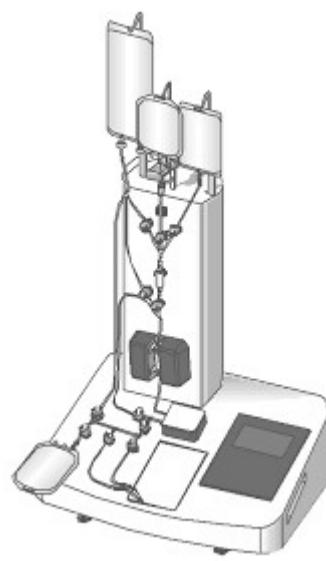
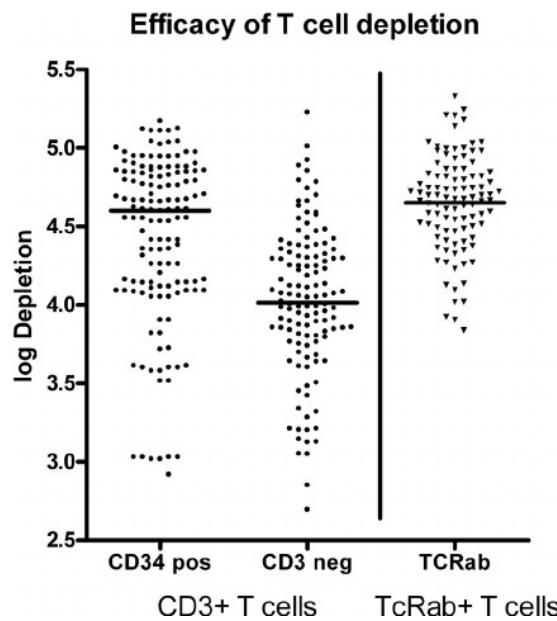


- Barreira da Incompatibilidade Genética Maior (incompatibilidade HLA até 50%)
 - Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
 - Recuperação Imune Deficiente/Lenta
 - Rejeição
- Três estratégias
 - Depleção *in vitro* de células T
 - Imunossupressão intensa
 - Ciclofosfamida pós transplante



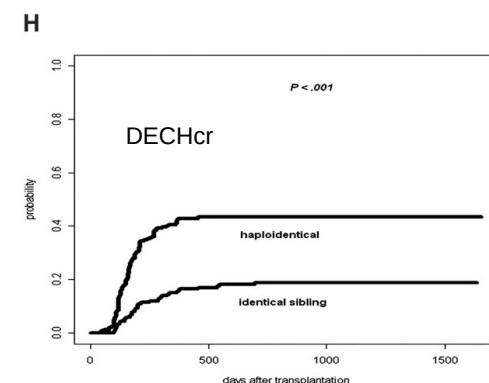
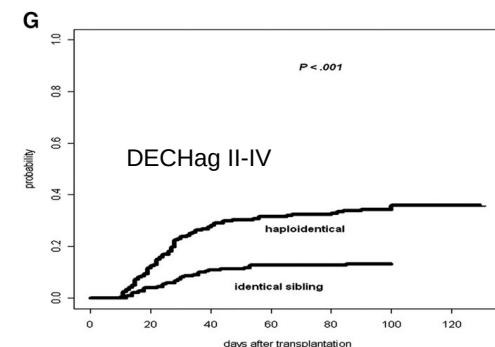
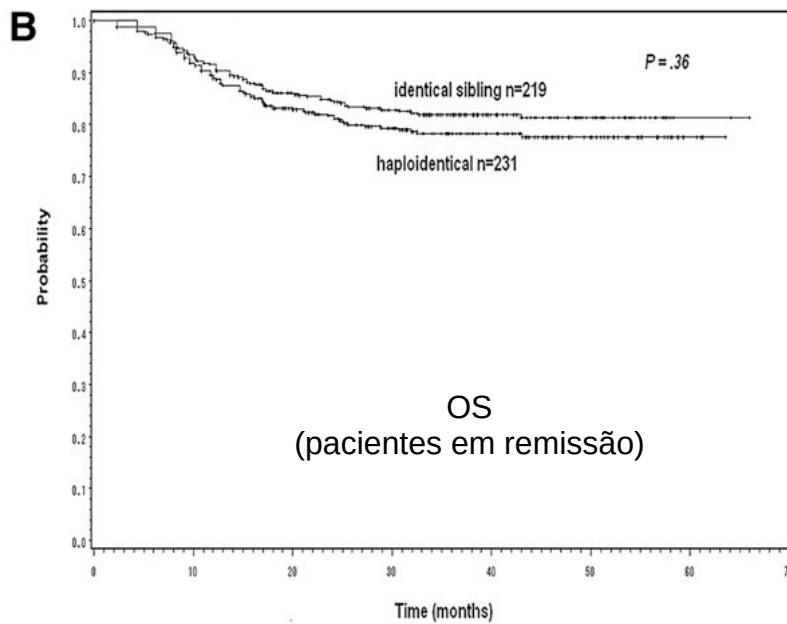
- Depleção de células T *in vitro*

- Linfócitos T fazem parte da imunidade adquirida
- São responsáveis por Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
- Objetivo: diminuir doença do enxerto contra hospedeiro





- Imunossupressão Intensa – Pequim/China
 - Medula Óssea + Sangue Periférico mobilizados com G-CSF
 - ATG no condicionamento
 - Profilaxia DECH com CSA + MMF + Mtx ± Corticoide

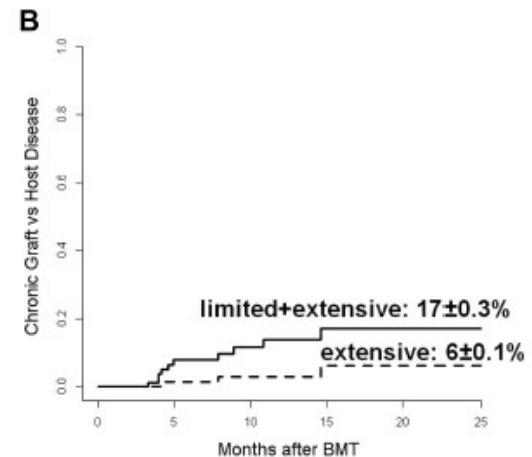
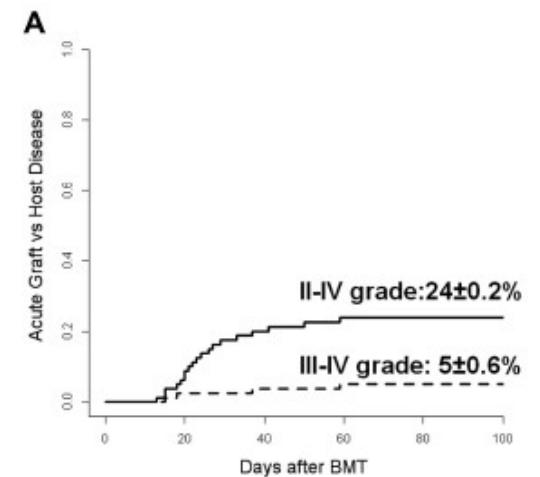
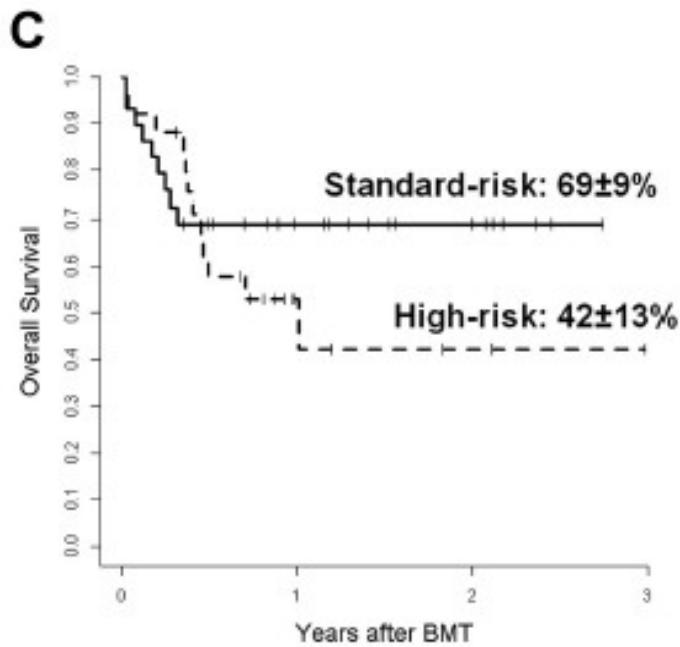


Wang Y et al. Blood 2015



- Imunossupressão Intensa – Validação Italiana

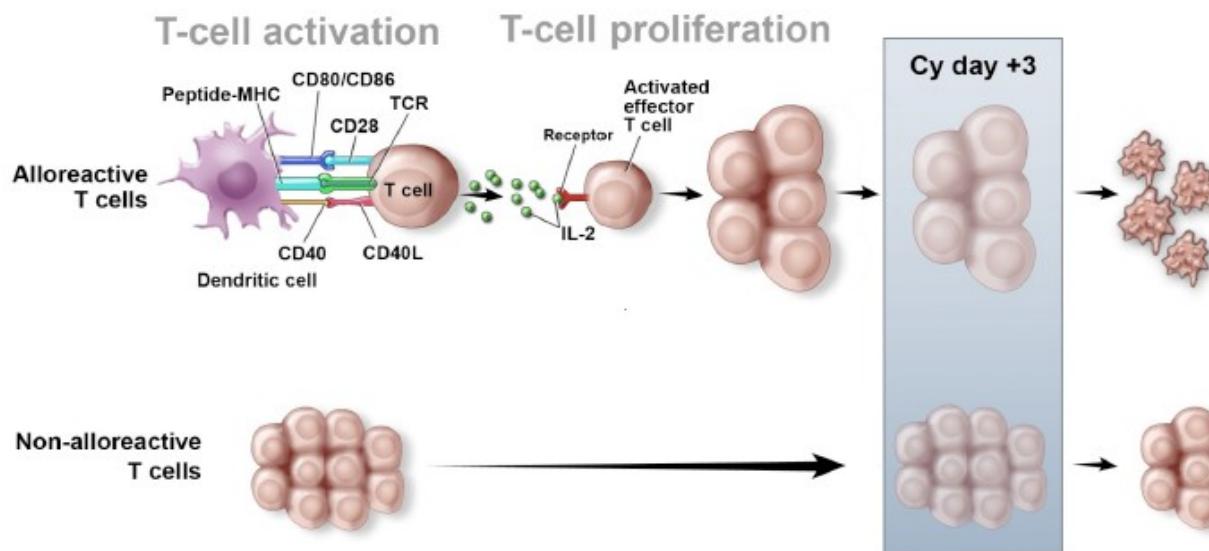
- Medula Óssea mobilizada com G-CSF
- ATG no condicionamento
- Profilaxia DECH com CSA + MMF + Mtx + Basiliximab





- Ciclofosfamida pós transplante

Post-transplantation Cy

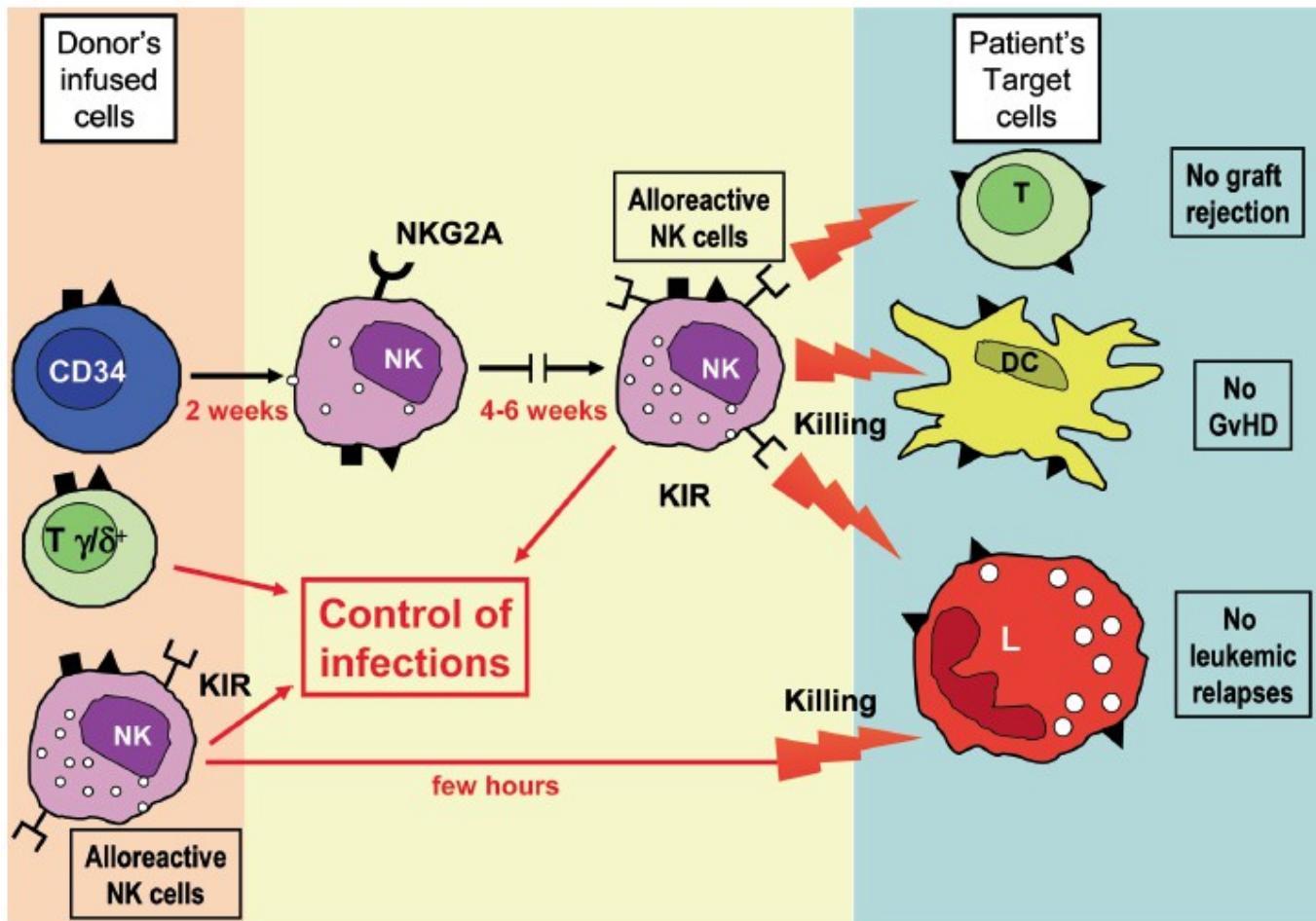




• Linfocito NK

- Faz parte da imunidade inata
- Receptores inibitórios
 - Incompatibilidade HLA-B ou HLA-C
 - Pode levar incompatibilidade de ligante KIR
... E o linfócito NK deixa de reconhecer HLA como 'self'
- Receptores ativadores
 - Aumentam a atividade do linfócito NK

Papel do linfócito NK incompatível





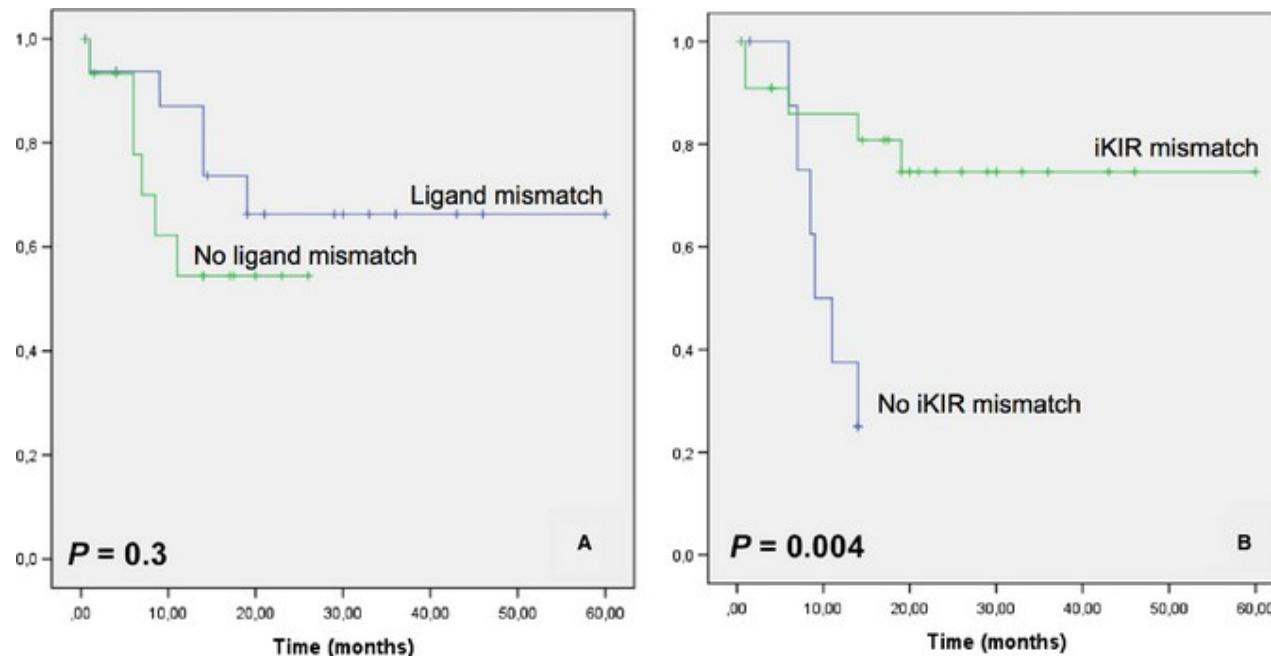
Cellular and molecular basis of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in the successful treatment of high-risk leukemias: role of alloreactive NK cells

Franco Locatelli^{1,2}, Daniela Pende³, Maria C. Mingari^{3,4}, Alice Bertaina^{1,2}, Michela Falco⁵, Alessandro Moretta⁴ and Lorenzo Moretta^{5*}

KIR	Domain composition	KIR-ligand	Function	Reference
2DL1	D1 + D2	HLA-C ^{Lys80} (C2)	Inhibitory	Ciccone et al. (1992a), Biassoni et al. (1995)
2DL2/2DL3	D1 + D2	HLA-C ^{Asn80} (C1), HLA-B*46:01, HLA-B*73:01 Low affinity: HLA-C ^{Lys80} (C2)	Inhibitory	Ciccone et al. (1992a), Biassoni et al. (1995), Moesta et al. (2008)
2DL4	D0 + D2	HLA-G	Inhibitory and activating*	Rajagopalan et al. (2001)
2DL5	D0 + D2	Unknown	Inhibitory	
3DL1	D0 + D1 + D2	HLA-B ^{Bw4} and some HLA-A ^{Bw4}	Inhibitory	Gumperz et al. (1997), Stern et al. (2008)
3DL2	D0 + D1 + D2	HLA-A*03 and HLA-A*11	Inhibitory	Döhring et al. (1996), Pende et al. (1996)
2DS1	D1 + D2	HLA-C ^{Lys80} (C2)	Activating	Stewart et al. (2005), Chewning et al. (2007)
2DS2	D1 + D2	Unknown	Activating	
2DS3	D1 + D2	Unknown	Activating	
2DS4	D1 + D2	HLA-A*11 and some HLA-C alleles	Activating	Graef et al. (2009)
2DS5	D1 + D2	Unknown	Activating	
3DS1	D0 + D1 + D2	HLA-B ^{Bw4} (?)	Activating	Martin et al. (2002)

*KIR2DL4 may function as an inhibitory receptor in cytotoxicity while it triggers IFN- γ production.

Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor (iKIR) mismatches improve survival after T-cell-repleted haploidentical transplantation





- Efeito do Enxerto contra Leucemia
 - (efeito imunológico do transplante contra o câncer)
 - Aparentemente, muito potente
 - E relacionado a incompatibilidade HLA

From www.bloodjournal.org by guest on June 14, 2016. For personal use only.

TRANSPLANTATION

Brief report

Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

Itzel Bustos Villalobos,¹ Yoshiyuki Takahashi,¹ Yoshiki Akatsuka,^{2,3} Hideki Muramatsu,¹ Nobuhiro Nishio,¹ Asahito Hama,¹ Hiroshi Yagasaki,¹ Hiroh Saji,⁴ Motohiro Kato,⁵ Seishi Ogawa,⁶ and Seiji Kojima¹

¹Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; ²Division of Immunology, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya;

³Department of Hematology and Oncology, Fujita Healthy University, Aichi; ⁴Human Leukocyte Antigen Laboratory, Nonprofit Organization, Kyoto; ⁵Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo; and ⁶21st Century Center of Excellence Program, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

ORIGINAL ARTICLE

Loss of Mismatched HLA in Leukemia after Stem-Cell Transplantation

Luca Vago, M.D., Ph.D., Serena Kimi Perna, M.D., Monica Zanussi, B.Sc., Benedetta Mazzi, B.Sc., Cristina Barlassina, B.Sc., Maria Teresa Lupo Stanghellini, M.D., Nicola Flavio Perrelli, B.Sc., Cristian Cosentino, B.Sc., Federica Torri, B.Sc., Andrea Angius, Ph.D., Barbara Forno, M.D., Monica Casucci, B.Sc., Massimo Bernardi, M.D., Jacopo Peccatori, M.D., Consuelo Corti, M.D., Attilio Bondanza, M.D., Ph.D., Maurizio Ferrari, M.D., Silvano Rossini, M.D., Maria Grazia Roncarolo, M.D., Ph.D., Claudio Bordignon, M.D., Chiara Bonini, M.D., Fabio Ciceri, M.D., and Katharina Fleischhauer, M.D.



Loss of the mismatched human leukocyte antigen haplotype in two acute Myelogenous leukemia relapses after haploidentical bone marrow transplantation with posttransplantation cyclophosphamide

S R McCurdy, B S Iglehart, D A Batista, C D Gocke, Y Ning, H A Knaus, A M Jackson, M S Leffell, L Luznik, I Gojo

32 pacientes
Até 33% das recaídas!



- **Transplante familiar parcialmente compatível**
 - Definição
 - Contexto e Histórico
 - Barreira da incompatibilidade genética
 - Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro, Rejeição, Imunosupressão
 - Papel do Linfócito NK incompatível
 - Ciclofosfamida pós transplante
 - Depleção de células T
 - Imunosupressão intensa pós transplante
 - Principais complicações
 - Rejeição
 - Infecções virais
 - Seleção do doador
 - Pai, mãe, irmãos, filhos, meio-irmãos, primos



- **Ciclofosfamida**

- Quimioterápico e imunossupressor
 - Normalmente, não é causa de febre
 - EXCETO quando utilizado com profilaxia de DECH
- Febre
 - 39-40°C
 - Após a primeira dose de Ciclofosfamida,
 - até 24h após a segunda dose
 - Habitualmente, paciente está na fase neutropênica, já em uso de antibióticos
 - Levando a escalonamento de antibióticos



- Infecções virais pós tranplante

- É uma das principais complicações pós transplante Haplo
 - CMV: 30% Reativação

Tischer J et al 2015.

População: 33% CMV negativo – doador CMV negativo

No Brasil, espera-se uma incidência de reativação maior

- Problema!! Ganciclovir é a única droga disponível para tratamento
 - Cistite Hemorrágica por BK virus: 62% Reativação

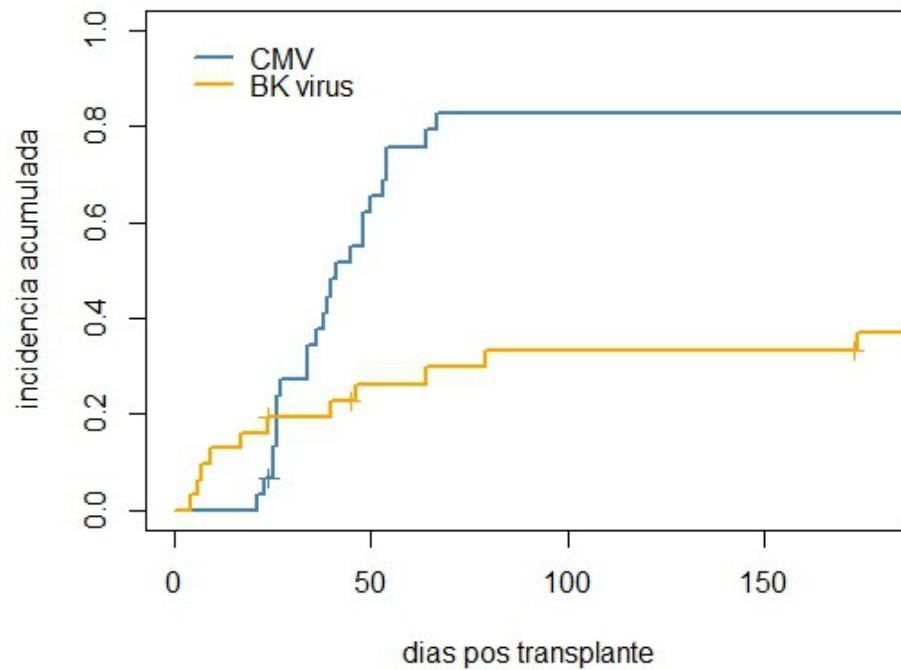
Ruggeri A et al 2015

Condicionamento com ATG

Profilaxia com DECH com PTCy

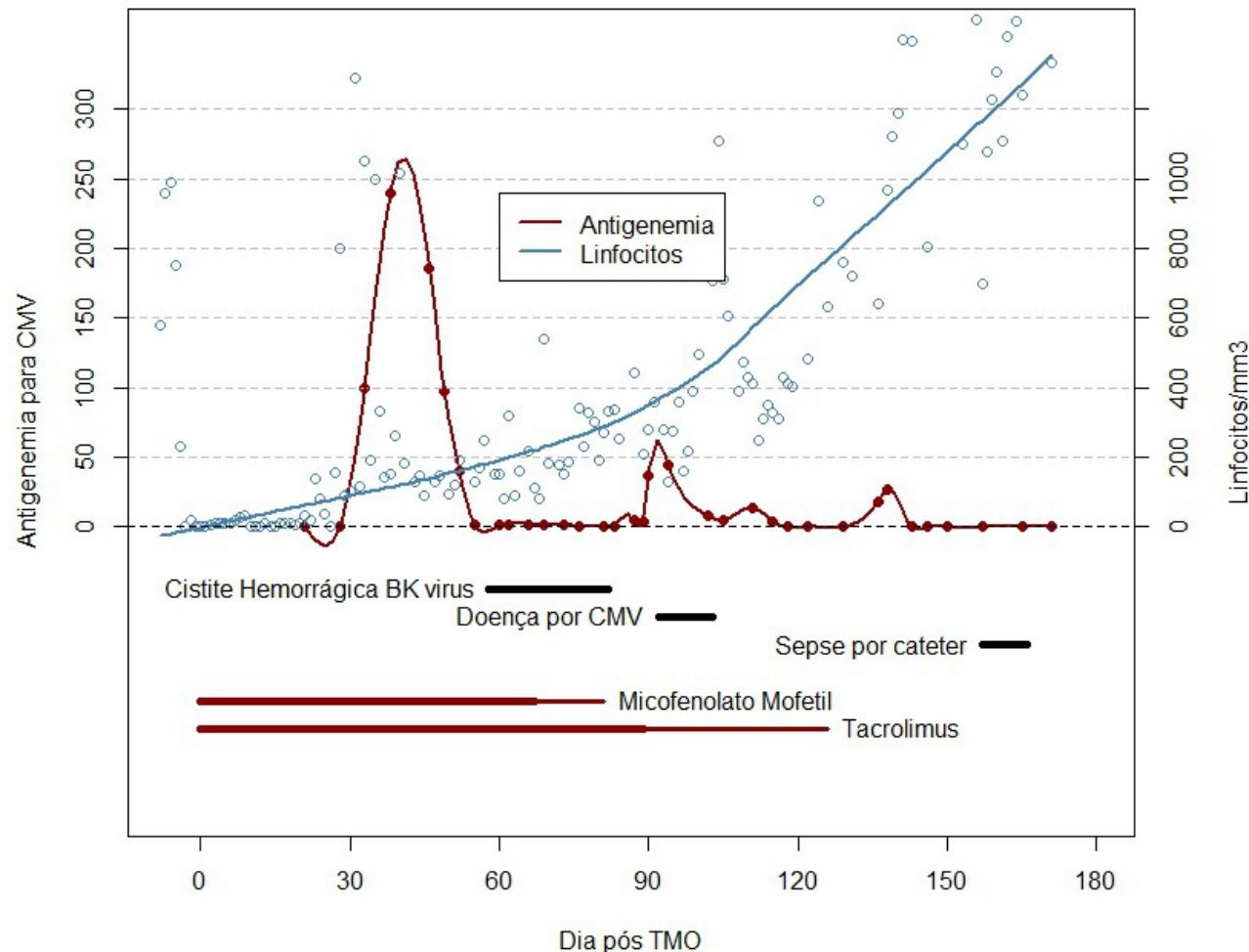
- Problema!! Cidofovir não disponível no Brasil

Incidencia acumulada de reativação viral



Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein

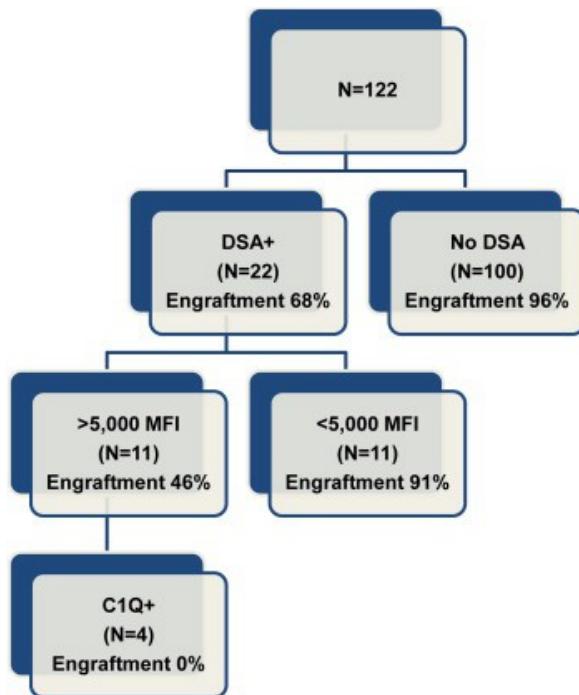
Conceitos de Transplante Haploidêntico





- Rejeição Primária
 - Preditivo por presença de Anticorpo anti-HLA
(específico contra o doador)
 - Títulos altos
 - Fatores de Risco
 - Mulher com filhos
 - Politransfundidos
 - Anticorpo anti-HLA em títulos baixos
 - Associado a disfunção de enxerto

Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation

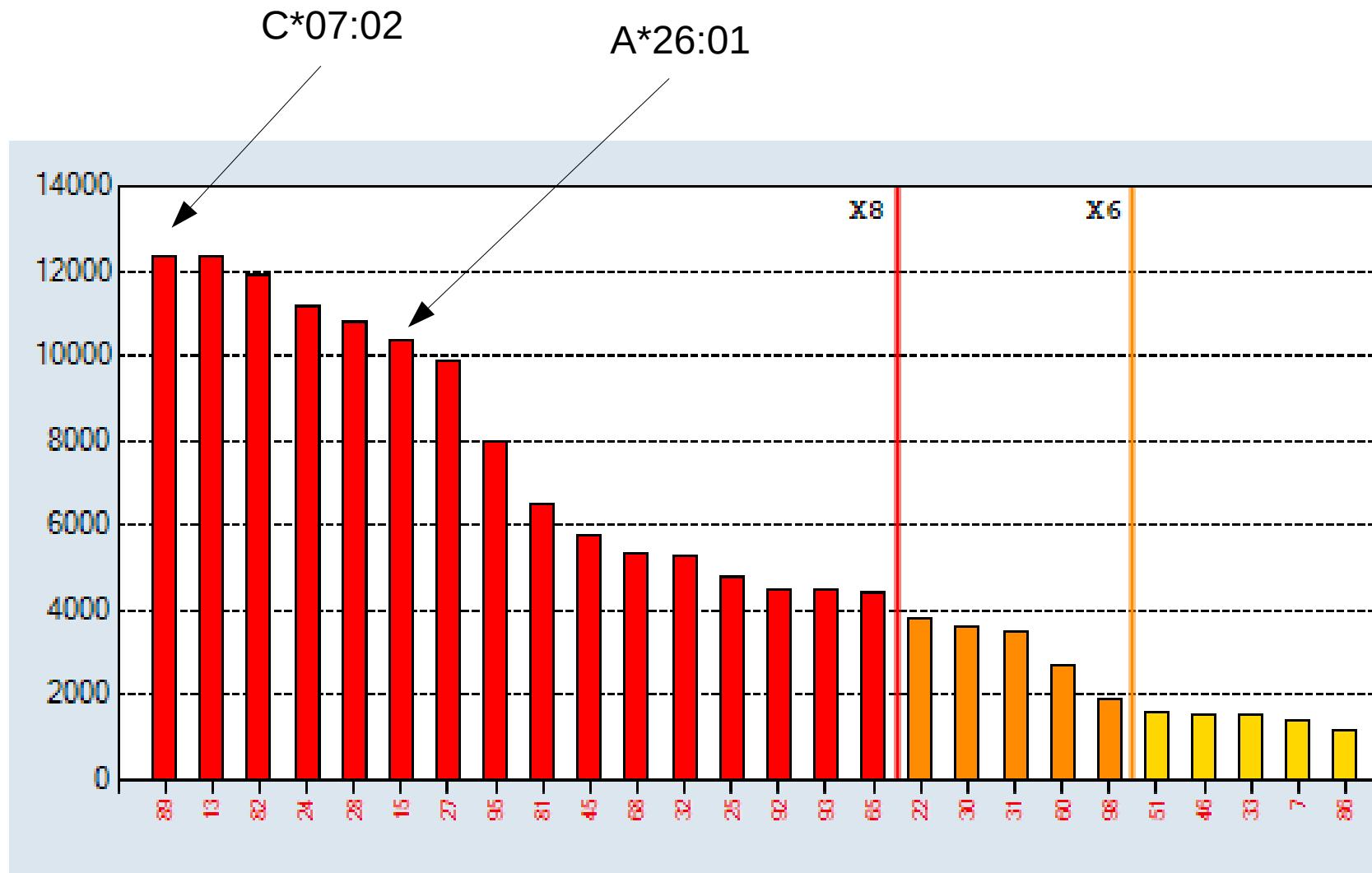


Stefan O. Ciurea, Peter F. Thall, Denái R. Milton, Titus H. Barnes, Piyanuch Kongtim, Judith Carmazzi, Asdrúbal A. López, Dianne Y. Yap, Uday Popat, Gabriela Rondon, Benjamin Lichtiger, Fleur Aung, Vahid Afshar-Kharghan, Qing Ma, Marcelo Fernández-Viña, Richard E. Champlin, Kai Cao

null, Volume 21, Issue 8, 2015, 1392–1398

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.001>

Conceitos de Transplante Haploidêntico





• Transplante familiar parcialmente compatível

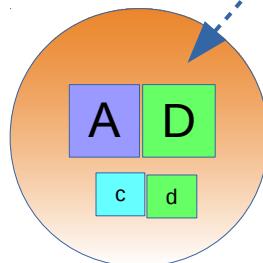
- Definição
- Contexto e Histórico
- Barreira da incompatibilidade genética
 - Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro, Rejeição, Imunossupressão
 - Papel do Linfócito NK incompatível
 - Ciclofosfamida pós transplante
 - Depleção de células T
 - Imunossupressão intensa pós transplante
- Principais complicações
 - Rejeição
 - Infecções virais
- Seleção do doador
 - Pai, mãe, irmãos, filhos, meio-irmãos, primos

MAE

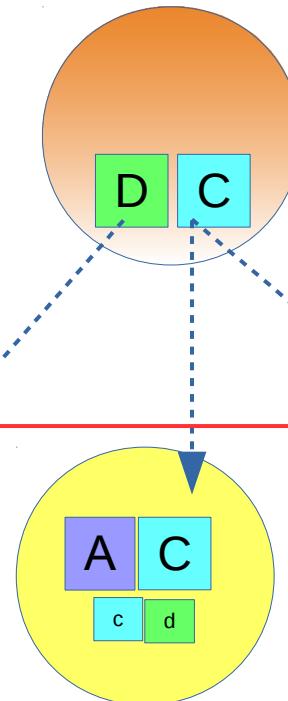
Microquimerismo de células tronco

Imunotolerância ao haplótipo não compartilhado da mãe

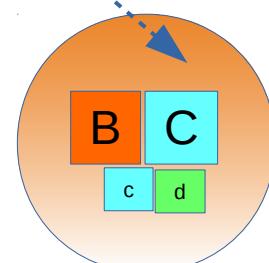
Imunotolerância



Irmão Haplo
NIMA
(*mismatch* Mãe)



Paciente



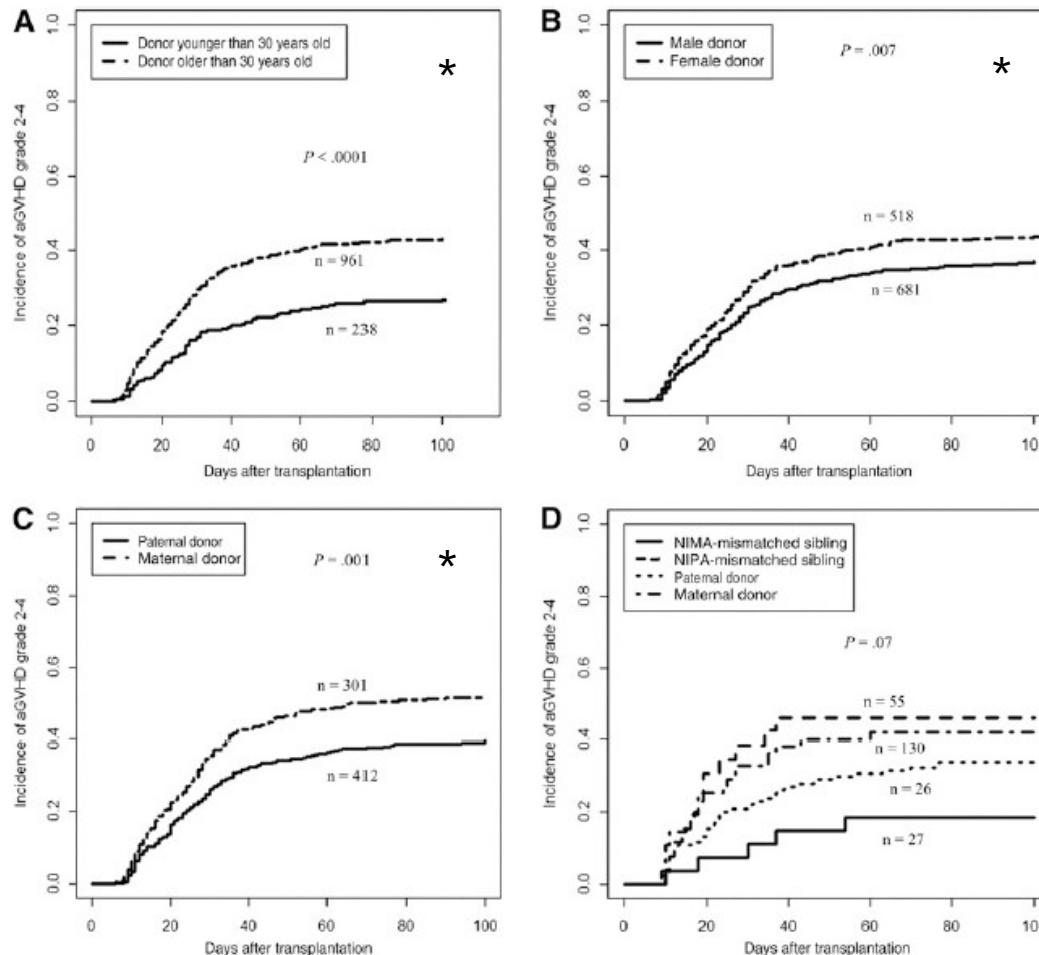
Irmão Haplo
NIPA
(*mismatch* Pai)



Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant?

Yu Wang,¹ Ying-Jun Chang,¹ Lan-Ping Xu,¹ Kai-Yan Liu,¹ Dai-Hong Liu,¹ Xiao-Hui Zhang,¹ Huan Chen,¹ Wei Han,¹ Yu-Hong Chen,¹ Feng-Rong Wang,¹ Jing-Zhi Wang,¹ Yao Chen,¹ Chen-Hua Yan,¹ Ming-Rui Huo,¹ Dan Li,¹ and Xiao-Jun Huang^{1,2}

¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing, China; and ²Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Beijing, China



* impacto em sobrevida global

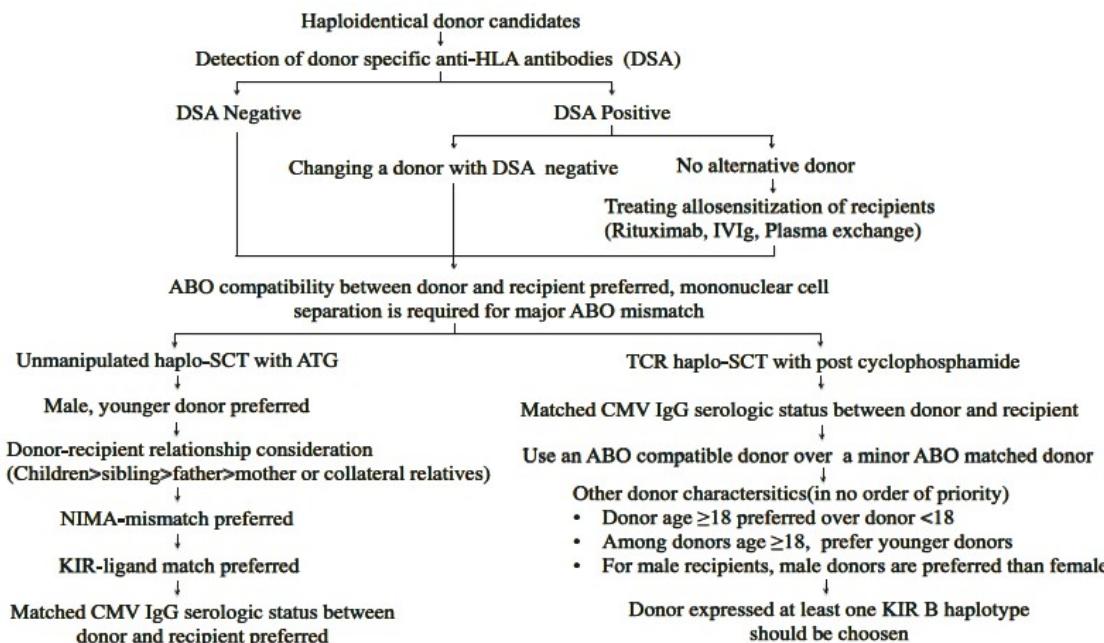
REVIEW

Open Access



How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation?

Ying-Jun Chang¹, Leo Luznik², Ephraim J. Fuchs² and Xiao-Jun Huang^{1,3*}





• Cuidados

- Maior dose de células-tronco infundida possível
 - Objetivo: 20 mL/kg do receptor
 - Acelerar recuperação hemotopoietica
 - Recuperação imune mais rápida
 - Menor incidência de reativação de CMV
 - Evitar doador ABO incompatível
 - Manipulação da medula óssea coletada leva a perda de células
 - Evitar discrepância de peso entre doador e receptor
- Ciclofosfamida pós transplante
 - Não interferir no processo de recohecimento de aloantígenos
 - até o início da Ciclofosfamida no D+3
 - Evitar uso de corticóide até término da Ciclofosfamida

AGRADECIMENTOS

- Matilde Romero
- Andreza Feitosa Ribeiro

Apoio



Ministério da
Saúde

