



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



EDITORIAL

El tratamiento de unidades de sangre de cordón umbilical con interleucina 15 mejora el injerto de células madre hematopoyéticas



CrossMark

Treatment of umbilical cord blood units with interleukin-15 improves hematopoietic stem cell engraftment

R. Laza-Briviesca^a, A. Saudemont^{a,b} y J.A. Madrigal^{a,b,*}

^a Anthony Nolan Research Institute, London, Reino Unido

^b University College London, London, Reino Unido

La sangre de cordón umbilical se usa cada vez más como fuente de células troncales hematopoyéticas para trasplante, debido a los requisitos menos estrictos de compatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés Human Leukocyte Antigen), accesibilidad rápida del injerto, y a que se presenta una menor incidencia y gravedad de la enfermedad injerto versus huésped postrasplante de la sangre de cordón umbilical¹.

El trasplante de sangre de cordón umbilical tiene muchas ventajas, pero también algunos inconvenientes, como: el retardo en la reconstitución inmune y el prendimiento, fallo del injerto, mayor incidencia de infección, cantidad limitada de células e imposibilidad de infusión de linfocitos del donante. Muchos estudios están tratando de superar estos inconvenientes aumentando la dosis celular de unidades de sangre de cordón umbilical para los pacientes adultos, mediante la duplicación del trasplante de sangre de cordón umbilical o la expansión *ex vivo* de células troncales hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical, la infusión intra-hueso de sangre de cordón umbilical o aumentando la población de células específicas como las *natural killer* (NK) o células T regulatorias, utilizando citoquinas para aumentar la citotoxicidad de las células NK o factores de crecimiento para mejorar la timopoyesis¹.

Las células NK son linfocitos de inmunidad innata, que se reconstituyen después del trasplante de sangre de cordón umbilical y efectores clave, del efecto injerto versus leucemia¹. La interleucina (IL)-15 es una citoquina que induce la maduración, proliferación, supervivencia y diferenciación de las células NK². La infusión de células NK junto con IL-15 se ha probado en estudios clínicos fase 1, para pacientes con leucemia mieloide aguda o tumores sólidos, demostrando que la terapia es factible y segura, ya que reduce la tasa de recaída, induce la expansión de las células NK del donante, e incrementa el prendimiento^{3,4}. Sin embargo, no obstante que estos resultados son promisorios se requiere realizar más estudios para consolidar la terapia, por ejemplo, se infundieron células NK entre los días 7 y 30 posteriores al trasplante de células troncales hematopoyéticas, consiguiendo una mejora en el efecto anti-tumor *in vitro* sin toxicidad, pero todavía no está claro cuándo deben infundirse las células NK, para que esta terapia sea óptima.

Recientemente demostramos que las células NK de sangre de cordón umbilical son activadas más eficientemente por la IL-15, que por otras citoquinas como las IL-2, IL-12 o IL-18². Además, encontramos que las células NK activadas por IL-15 podían facilitar el prendimiento de las células troncales hematopoyéticas de la sangre de cordón umbilical, así como aumentar su dirección hacia la médula ósea y su clonogenicidad⁵. Nuestros resultados sugieren que la co-infusión de células NK autólogas de sangre de cordón umbilical activadas con IL-15, junto con el injerto, podría

* Autor para correspondencia: Anthony Nolan Research Institute, Fleet Road, NW3 2QG London, Reino Unido.

Correo electrónico: a.madrigal@ucl.ac.uk (J.A. Madrigal).

duplicar los títulos de prendimiento después del trasplante de sangre de cordón umbilical. Por tanto, actualmente estamos probando si el tratamiento del injerto de sangre de cordón umbilical con IL-15, puede mejorar la dirección de las células troncales hematopoyéticas hacia la médula ósea y aumentar su clonogenicidad; así como, si esta terapia puede mejorar el prendimiento de neutrófilos y plaquetas en los pacientes con trasplante de sangre de cordón umbilical y si a largo plazo, puede ser una alternativa al uso del trasplante doble de sangre de cordón umbilical.

Estamos evaluando tanto las posibilidades de tratar una unidad completa de sangre de cordón umbilical con IL-15 antes de la infusión al paciente, como de desarrollar una terapia con células NK para mejorar el prendimiento mediante la optimización de la selección de células NK del 20% de una unidad de sangre de cordón umbilical, de tal manera que las células NK activadas con IL-15 seleccionadas, puedan añadirse al resto del injerto antes de la infusión. En este contexto, estamos planeando, probar esta estrategia en primera instancia en el contexto del trasplante doble de sangre de cordón umbilical, con la infusión de una unidad no manipulada y una tratada con IL-15 o de células NK activadas con IL-15, para evaluar la seguridad, viabilidad y, actividad clínica de esta terapia como una alternativa para mejorar el prendimiento.

Para concluir, nuestro estudio es combinar células NK y terapias con IL-15, para mejorar el resultado del trasplante de sangre de cordón umbilical, mediante la estimulación de unidades de sangre de cordón umbilical con IL-15, con el propósito de aumentar las capacidades de clonogenicidad,

dirección y prendimiento de las células troncales hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical y, por tanto, mejorar el resultado del trasplante como consecuencia de la activación de las células NK.

Financiación

Este trabajo está financiado por Anthony Nolan.

Bibliografía

1. Danby R, Rocha V. Improving engraftment and immune reconstitution in umbilical cord blood transplantation. *Front Immunol.* 2014;5:68.
2. Alnabhan R, Madrigal A, Saudemont A. Differential activation of cord blood and peripheral blood natural killer cells by cytokines. *Cytotherapy.* 2015;17:73–8.
3. Pérez-Martínez A, Fernández L, Valentín J, Martínez-Romera I, Corral MD, Ramírez M, et al. A phase I/II trial of interleukin-15-stimulated natural killer cell infusion after haplo-identical stem cell transplantation for pediatric refractory solid tumors. *Cytotherapy.* 2015;17:1594–603.
4. Rubnitz JE, Inaba H, Ribeiro RC, Pounds S, Rooney B, Bell T, et al. NKAML: A pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:955–9.
5. Escobedo-Cousin M, Jackson N, Laza-Briviesca R, Ariza-McNaughton L, Luevano M, Derniame S, et al. Natural killer cells improve hematopoietic stem cell engraftment by increasing stem cell clonogenicity *in vitro* and in a humanized mouse model. *PLoS One.* 2015;10:e0138623.