

ESTUDIO DE LOS LINFOCITOS TH17 EN PACIENTES SOMETIDOS A ALOTRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

C. Martínez-Losada, J. Serrano-López, L. Gómez-García, J. Sánchez-García, J. Serrano, D. Tallón-Pérez, N. Fernández, M. Labrador, C. Cerrato, C. Martín, F. Martínez, A. Torres-Gómez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Introducción: El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH) es una modalidad potencialmente curativa en neoplasias hematológicas. La principal complicación es el desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). En ésta se produce una disregulación de la cascada de citoquinas pro-inflamatorias y una exacerbada respuesta celular del donante contra los antígenos dispares del huésped. Recientemente se ha descrito una subpoblación de linfocitos T CD4+ llamados Th17 que producen IL-17, y otras citoquinas, IL-21 e IL-22. Éstas se encuentran aumentadas en procesos inflamatorios pero su papel en la EICH, hoy, es controvertido. En este trabajo hemos estudiado la implicación de las Th17 en el desarrollo de la EICH en pacientes sometidos a Alo-TPH mediante cuantificación y capacidad funcional.

Pacientes y métodos: Incluimos transversalmente 41 pacientes sometidos a Alo-TPH en nuestro centro (16 pacientes con EICH crónico(c) activo, 1 con EICH agudo(a) y 24 pacientes sin EICH) y 7 donantes sanos. La mediana de edad es de 46 años (rango 1-63 años). El 48,8% (N=20) recibieron acondicionamiento no mieloablativo (ANM) y 56,1% (N=23) recibieron el injerto de sangre periférica (SP). Obtuvimos las células mononucleadas (CMNs) procedentes de muestras de SP con una mediana de 10.4 meses post alo-TPH. 106 de CMNs se estimularon con PMA (100 ng/ml) e Ionomicina (1µg/ml) durante 6 h. Para inhibir la desgranulación utilizamos Brefeldina A (10µg/ml) en las últimas 5 h del cultivo. Determinamos las Th17 mediante citometría de flujo multiparamétrica en FACSCanto II utilizando anti-CD4 conjugado con eFluor450/APC y la detección intracelular de anti-IL17A en FITC, anti-IL-17F en PE, anti-IL-22 PerCP eFluor 710 y anti-IL-21Alexa Fluor 647 (eBioscience) e IFN-γ-FITC or PE (BD). Se adquirieron al menos 1 x104 Linfocitos CD4+.

Resultados: La media±ES de detección de Th17 (CD4+/IL-17+) en SP de pacientes con EICHc 0,69±0,35, en pacientes sin EICH 0,41±0,09 y en sanos 0,01±0,001. La media±ES de detección de Th1 (IL17- IFN+) en SP de pacientes con EICHc es 15,74 ±3,68, en pacientes sin EICHc 6,41±1,94 y en sanos 3,99±0,66. Al comparar los diferentes grupos, no encontramos diferencias significativas con la enfermedad de base, sexo y edad del donante, grado de disparidad HLA, tratamiento con ATG y profilaxis del EICH. En cambio, la presencia de Th17 productoras de IFN-γ se asoció a ANM (p=.09) y de forma significativa a Alo-TPH DNE (p=.047) y a PH procedentes de SP (p=.05). Por otro lado, los pacientes que desarrollaron EICHa II-IV y/o EICHc, principalmente con afectación gastrointestinal (GI), presentaron más linfocitos Th17 (p=.07; p=.001; p=.014). Los pacientes con EICH que fueron tratados con CsA presentaron más Th17 funcionales que los tratados con otros fármacos (p=.04).

Conclusión: Los pacientes sometidos a Alo-TPH que han desarrollado EICHa / EICHc (fundamentalmente a nivel GI) presentan más linfocitos proinflamatorios Th17 circulantes. De tal manera que, los linfocitos TH17 podrían ser una posible diana terapéutica en la búsqueda de nuevas estrategias para evitar el desarrollo de la EICH.

Fuente de Financiación: Ministerio de Ciencia e Innovación. BFU-2009-11286