Linfocitos T específicos contra CMV, ADV y VEB a partir de linfocitos T *naive* provenientes de sangre de cordón umbilical.

Functionally active virus-specific T cells that target CMV, adenovirus, and EBV can be expanded from naive T-cell populations in cord blood and will target a range of viral epitopes. Hanley PJ, Cruz CR, Savoldo B, Leen AM, Stanojevic M, Khalil M, et al. *Blood* 2009; 114 (9): 1958-67.

Introducción. El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH) es el tratamiento de elección para un grupo seleccionado de pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo. Uno de los mayores problemas asociados al TPH es la escasez de donantes de médula ósea o sangre periférica disponibles. En el último tiempo, la sangre de cordón umbilical (SCU) ha surgido como una fuente alternativa de precursores hematopoyéticos (PH). Las ventajas asociadas a la SCU en relación a otras fuentes de PH incluyen: recolección rápida del injerto, menor exigencia de compatibilidad HLA y riesgo de enfermedad injerto contra hospedero (EIH) más bajo. Pese a lo anterior, el trasplante de SCU tiene desventajas relevantes, siendo la reconstitución inmunológica (RI) deficiente una de las más importantes¹. Esta RI ocurre en forma retardada en relación a otros tipos de TPH y se explica, al menos en parte, por la infusión de un número reducido de linfocitos T (LT), los que a su vez tienen una naturaleza *naive* (no han sido expuestos a antígenos) y presentan una capacidad menor de responder a células presentadoras de antígeno (CPA). Esta RI lenta y deficiente determina una inmunosupresión importante y teóricamente mayor a la observada en otros tipos de TPH², favoreciendo la aparición de infecciones oportunistas, especialmente virales. Dentro de éstas, citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB) y adenovirus (ADV) tienen particular importancia debido a su alta incidencia y elevada morbi-mortalidad. Si bien existen fármacos antivirales contra los agentes mencionados, la efectividad de éstos es variable, siendo muy baja en algunos casos (VEB y ADV). Además todos se asocian a una importante toxicidad y presentan riesgo de resistencia. Debido a estas deficiencias en la terapia antiviral convencional ha surgido interés por desarrollar estrategias inmunoterapéuticas que permitan enfrentar las infecciones virales. Un ejemplo de esto es la transferencia de LT citotóxicos específicos obtenidos a partir de donantes seropositivos para CMV y expandidos *in vitro*, que ha logrado exitosamente prevenir y tratar la infección por CMV en pacientes con TPH. Esta aproximación no ha sido realizada en receptores de SCU debido a limitaciones técnicas propias del tipo de injerto. En este artículo se describe la obtención exitosa *ex vivo* de una gran cantidad de LT activos, específicos contra CMV, VEB y ADV, a partir de LT de SCU, con la potencialidad de otorgar protección contra estos agentes *in vivo*.

Resumen del trabajo. A partir de unidades recolectadas de sangre de cordón se obtuvieron células dendríticas, las cuales fueron expandidas y luego infectadas mediante la transducción de un vector viral recombinante con antígenos de ADV y CMV (Ad5f35CMVpp65). La fuente de

antígenos de VEB consistió en células mononucleares de sangre de cordón, infectadas y transformadas con VEB. Posteriormente, también fueron infectadas con el mismo vector Adv5f35CMVpp65. Para obtener la población de LT citotóxicos específicos se recolectaron LT de sangre de cordón y fueron incubados junto a las fuentes antigénicas antes descritas, en un ambiente rico en citoquinas. Una vez obtenido el producto, mediante citometría de flujo demostraron que el origen de los LT efectivamente era del fenotipo *naive* predominante y no provenía de la pequeña población de LT de memoria que se puede encontrar en la SCU. La población de LT específicos fue incubada finalmente en cultivos celulares logrando expandir la población a niveles útiles para su potencial uso clínico. Por último, se documentó la reactividad y especificidad de la población de LT generada mediante la determinación de los niveles de γ -interferón (IFN) al enfrentar a los LT con antígenos virales. En cada desafío viral (CMV, VEB y ADV) se demostró producción adecuada de IFN por parte de los LT estudiados. De esta forma, los autores concluyen que es posible obtener grandes cantidades de LT citotóxicos específicos contra los tres virus estudiados, lo que abre la posibilidad de utilizarlos *in vivo* como estrategia de prevención y/o tratamiento de las infecciones virales ya mencionadas.

Comentario. En Chile, el trasplante de sangre de cordón umbilical es una alternativa terapéutica, tanto en la población infantil como adulta, para el tratamiento de enfermedades hematológicas³. La inmunosupresión asociada al procedimiento es uno de los aspectos más importantes en el manejo de estos pacientes. El conocimiento de la investigación clínica actual que se realiza en los centros de salud de países con más experiencia nos permitirá adoptar técnicas y/o estrategias que se asocien con una mayor esperanza de vida para nuestros pacientes.

Referencias

- 1.- Komanduri K V, St John L S, de Lima M, McMannis J, Rosinski S, McNiece I, et al. Delayed immune reconstitution after cord blood transplantation is characterized by impaired thymopoiesis and late memory T-cell skewing. *Blood* 2007; 110: 4543-51.
- 2.- van Burik J, Brunstein C. Infectious complications following unrelated cord blood transplantation. *Vox Sang* 2007; 92: 289-96.
- 3.- Burotto M, Bertin P, Galindo H, Garrido M, Melgoza G, Nervi B, et al. Trasplante con precursores hematopoyéticos de cordón umbilical en adultos con neoplasias hematológicas en Chile: Serie Clínica. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1054-60.

Rafael Araos B.

Infectología

Clínica Alemana de Santiago/Hospital Padre Hurtado