

# Del trasplante de progenitores hematopoyéticos a la terapia celular

**Anna Sureda**

Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Barcelona  
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)  
Universitat de Barcelona

---

## Resumen

La evolución desde el trasplante de progenitores hematopoyéticos hasta la terapia celular marca un hito significativo en el campo de la medicina regenerativa. Este trasplante, utilizado principalmente en el tratamiento de enfermedades hematológicas graves, como leucemias y linfomas, consiste en la infusión de células madre hematopoyéticas para reemplazar o reparar el sistema hematopoyético del paciente. En contraste, la terapia celular se ha expandido para abarcar un espectro más amplio de aplicaciones. Va más allá de la hematología y busca aprovechar las propiedades regenerativas de diversas células para tratar enfermedades crónicas, degenerativas y autoinmunitarias. La terapia celular implica el uso de células madre mesenquimales, células T modificadas genéticamente y otras células especializadas para modular respuestas inmunitarias y reparar tejidos dañados. Esta transición refleja avances en la comprensión de la biología celular y las capacidades terapéuticas de las células madre. La terapia celular se muestra prometedora para tratar afecciones como enfermedades cardíacas, lesiones neurológicas y trastornos autoinmunitarios. A medida que la investigación continúa, se espera que la terapia celular brinde opciones de tratamiento más específicas y menos invasivas, allanando el camino hacia una revolución en la atención médica regenerativa.

**Palabras clave:** enfermedades oncohematológicas, trasplante de progenitores hematopoyéticos, células CAR-T, terapia génica.

---

## Introducción

En los últimos años hemos asistido a una revolución en el tratamiento del cáncer<sup>1</sup>. Partiendo del tratamiento antitumoral convencional basado en la quimioterapia y la radioterapia, el conocimiento de cómo interactúan los tumores con las células del sistema inmunitario encargadas de reconocerlos y eliminarlos ha generado nuevas terapias<sup>2</sup>. Así, los descubrimientos que han permitido entender por qué el sistema inmunitario falla en el control del crecimiento tumoral han llevado al desarrollo de herramientas terapéuticas, como anticuerpos bloqueantes o activadores antitumorales específicos, inhibidores de *checkpoint*, y linfocitos T y células NK modificados genéticamente con receptores antigénicos quiméricos. Gracias a estas nuevas terapias se ha logrado un cambio en la supervivencia y, en muchos casos, la curación del cáncer, algo nunca visto con las terapias convencionales.

## Primeros avances

La inmunoterapia, la terapia génica y la terapia celular comenzaron con el trasplante de progenitores

hematopoyéticos (TPH) a finales de los años 1960 y principios de los 1970 con el riguroso trabajo de Donald Thomas, quien recibió el Premio Nobel en 1990 por sus contribuciones experimentales y clínicas a la comprensión de la regeneración del sistema hematopoyético tras la radioterapia y la quimioterapia<sup>3</sup>. Sus experimentos demostraron claramente que, en función de la compatibilidad entre donante y receptor, era posible reconstituir componentes sanguíneos a partir de células madre hematopoyéticas de donantes. Esto dio paso a una era de colaboraciones mundiales que transformaron el procedimiento del TPH en una eficaz estrategia terapéutica disponible para todos los pacientes que lo necesitaran<sup>4</sup>.

Uno de los retos más importantes con los que se enfrentó el TPH fue lograr la compatibilidad de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad entre el donante y el receptor. Los trabajos pioneros de Peter Alfred Gorer, George Davis Snell y Baruch Benacerraf, que trabajaron en modelos animales, y de Jon van Rood, Jean Dausset y Rose Payne, trabajando

en modelos humanos, permitieron su descubrimiento<sup>5</sup>. La contribución más importante de todos ellos fue que, para que el TPH tuviera éxito, era necesaria la compatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) entre el donante y el paciente; de lo contrario, el rechazo del injerto podía incluso provocar la muerte del paciente. Así pues, en un principio estos trasplantes solo se realizaban entre hermanos gemelos idénticos. Otra contribución importante que llevó a comprender el «yo» y el «no yo», o lo que es lo mismo, la tolerancia y el rechazo, provino de los extraordinarios estudios de Peter Medawar<sup>6</sup>.

#### **El primer registro de donantes**

En 1974 se produjo otra contribución pionera que cambió el mundo del TPH. Este cambio vino de la mano de Shirley Nolan, que no era médica ni científica, sino la madre de Anthony Nolan (1971-1979), un niño que nació con síndrome de Wiskott-Aldrich, una rara enfermedad hereditaria que afecta a la función sanguínea y la respuesta inmunitaria. Cuando los médicos

responsables de su hijo le dijeron que la única estrategia curativa en esta situación era el trasplante alogénico de donante no emparentado (Anthony no tenía hermanos compatibles), emprendió una campaña para convencer a la comunidad inglesa de que se inscribieran como donantes. Acudió a bares, iglesias, colegios... Y fueron tales su poder de convicción y su energía que en 1974 se creó el primer registro de donantes no emparentados, que ahora lleva el nombre de Anthony, quien desgraciadamente falleció en 1979 sin encontrar donante. Gracias a Shirley, el registro Anthony Nolan creció en Inglaterra y se crearon otros registros en todo el mundo. En la actualidad, hay más de 40 millones de donantes no emparentados inscritos en el registro mundial de la World Marrow Donor Association (WMDA), creado por Jan van Rood, Donald Thomas y John Goldman. Gracias a la labor de Shirley, más de un millón y medio de pacientes han tenido la oportunidad de vivir al recibir un trasplante procedente de uno de estos 40 millones de donantes.

#### **Hacia la elucidación del complejo principal de histocompatibilidad**

Otro de los retos más importantes que había que superar para que los trasplantes fueran más eficaces y seguros era comprender el enorme polimorfismo del complejo principal de histocompatibilidad y sus moléculas HLA, que son las proteínas más polimórficas que existen en la población. En este sentido, cabe mencionar a James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins y Rosalind Franklin por su descubrimiento de la estructura molecular del ADN<sup>7</sup>. En segundo lugar, a Cesar Milstein, científico argentino que desarrolló el método del hibridoma para producir anticuerpos monoclonales mientras trabajaba en la Universidad de Cambridge<sup>8</sup>. En tercer lugar, a Kary Mullis, que desarrolló la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa. Y por último, a Frederick Sanger, quien recibió el Premio Nobel en dos ocasiones: en 1958, por su trabajo sobre secuencias de proteínas, y en 1980 por el desarrollo de la secuenciación del ADN<sup>9,10</sup>. Además, la colaboración de un gran grupo de

científicos condujo al desarrollo de técnicas que van desde la serología antigénica con citotoxicidad hasta los secuenciadores de tercera generación. Gracias a todos estos avances globales<sup>11-16</sup> hoy es posible tipificar cientos, si no miles, de donantes a nivel alélico con alta resolución, lo que permite realizar trasplantes a pacientes con donantes totalmente compatibles para estos genes y obtener mejores resultados y supervivencia que cuando se hace con diferencias, aunque solo sea de un aminoácido, entre el donante y el receptor.

#### **La sangre del recién nacido, una fuente rica en progenitores hematopoyéticos**

Con el paso de los años, el TPH se ha convertido en una opción terapéutica curativa para un elevado porcentaje de pacientes no solo con enfermedades oncohematológicas, sino también con patología benigna. Inicialmente, fue la médula ósea la fuente utilizada para la obtención de los progenitores hematopoyéticos. Luego se demostró que también existían progenitores hematopoyéticos circulantes en la

sangre periférica y que su utilización conllevaba una serie de ventajas tanto para el donante como para el receptor. Sin embargo, a finales de la década de 1980 se produjo otro gran avance en el ámbito de los TPH con el uso de progenitores hematopoyéticos procedentes de sangre de cordón umbilical. Hal Broxmeyer fue el primero en publicar que la sangre retenida en el cordón umbilical y la placenta tras el nacimiento es rica en células progenitoras hematopoyéticas<sup>17</sup>. De hecho, durante el desarrollo fetal, el número de progenitores hematopoyéticos circulantes en la sangre es 40 veces mayor por microlitro que en el adulto, debido a la baja saturación de oxígeno en la sangre durante el desarrollo fetal, ya que las células madre se movilizan con la hipoxemia. Por lo tanto, aunque el volumen de sangre placentaria recogida después del nacimiento de un niño es solo de unos 100 ml, esta es muy rica en progenitores hematopoyéticos CD34+ que pueden utilizarse como fuente para restaurar el sistema hematopoyético de un paciente que necesite un trasplante y para el que no se encuentren donantes familiares

histocompatibles o no emparentados en ninguno de los registros existentes. Además, se ha observado que el uso de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical como base del injerto es más tolerable a pesar de las diferencias de histocompatibilidad entre el donante y el receptor. El primer trasplante de células de sangre de cordón umbilical fue realizado por Eliane Gluckman en París, el 6 de octubre de 1988, en un paciente de 5 años diagnosticado de anemia de Fanconi<sup>18</sup>. El trasplante fue un éxito y el paciente está vivo y en remisión completa de su enfermedad de base.

Hasta hoy se han realizado más de 45.000 trasplantes de sangre de cordón umbilical y hay más de tres millones de unidades almacenadas en todo el mundo en bancos públicos y privados<sup>19</sup>.

#### **Células inmunitarias contra el cáncer**

Otro de los avances más importantes en la lucha contra el cáncer ha sido la comprensión del microambiente tumoral y la relación entre el sistema inmunitario y el tumor. Las aportaciones fundamentales de Rolf Martin Zinkernagel y Peter Doherty ayudaron

a comprender cómo los linfocitos T reconocen el péptido restringido en el contexto de la presentación HLA<sup>20</sup>. En principio, los linfocitos T reconocen de manera específica los antígenos tumorales que presentan las moléculas HLA correspondientes. Esto desencadena su actividad lítica, eliminando la célula tumoral o la célula presentadora del antígeno tumoral. Sin embargo, en realidad esta interacción es más compleja. Las diferentes subpoblaciones de linfocitos T van más allá de la distinción convencional entre CD4+ o CD8+. Ahora sabemos que existen diferentes subtipos de linfocitos T que pueden polarizarse en células efectoras tras ser expuestos a diferentes mediadores. Así, existen subseries T1, T2, T9 y T17, y cada subserie puede ser susceptible a diferentes estímulos y secretar diferentes citocinas.

La activación o supresión de los linfocitos T está controlada no solo por la interacción del receptor y la molécula HLA, sino también por la interacción de proteínas inhibitoras y estimuladoras. Los inhibidores de *checkpoint* son fundamentales en la interacción del

tumor y los linfocitos T. Las células malignas expresan inhibidores de ligandos de puntos de control que bloquean la actividad citolítica de los linfocitos T, como las vías CTLA-4 y PD-1. La interacción de PD-L1 con PD-L1 se debe a la interacción de proteínas inhibitoras y estimuladoras. La interacción de PD-L1 con PD-1 produce la desfosforilación de proteínas relacionadas con la cascada de activación del receptor, inhibiendo dicha activación. Recientemente se ha observado que el bloqueo de los receptores o ligandos de estas vías puede reactivar la funcionalidad de las células T y facilitar el tratamiento, tanto en el caso de los tumores sólidos como en el de las enfermedades hematológicas malignas. El bloqueo de PD-1 puede reactivar la funcionalidad de las células T, lo que conduce a la proliferación y la producción de citocinas que mejoran la respuesta antitumoral. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-PD-1, como el nivolumab o el pembrolizumab, ha dado lugar a una supervivencia global muy elevada en pacientes con linfoma de Hodgkin refractario, así como con otras

neoplasias malignas. También hay otras vías importantes que pueden bloquearse o reactivarse, como las moléculas LAG-3, TIGIT, VISTA, TIM2 y CD47 en los macrófagos.

### **Células CAR**

CAR son las siglas de *Chimeric Antigen Receptor*. Las terapias celulares están cambiando la evolución a largo plazo de pacientes con patologías oncohematológicas (leucemia aguda linfoblástica de células B, linfomas B agresivos de células grandes, mieloma múltiple) que han demostrado refractariedad a diferentes estrategias terapéuticas convencionales. Las razones por las que la respuesta inmunitaria es incapaz de eliminar una célula tumoral o una infección son múltiples, pero una de ellas es la ausencia de dianas o péptidos tumorales específicos en el contexto del receptor linfocitario y del péptido presentado por las moléculas HLA. Por ello, varios investigadores concibieron la idea de modificar las células T en el laboratorio mediante la adición de un reordenamiento genético recombinante utilizando un vector

vírico que les permitiera expresar una proteína quimérica constituida por un componente extracelular formado por la cadena ligera del anticuerpo para alguna proteína específica, o expresada preferentemente en las células malignas, y un componente intracelular basado en la porción interna del receptor de linfocitos T. Así, cuando la célula que expresa el anticuerpo específico (por ejemplo, dirigido contra la proteína CD19 que se expresa en las células leucémicas de linaje B) se une, la porción intracelular se activa y el linfocito es capaz de destruir la célula maligna<sup>21</sup>.

El primero en concebir esta molécula quimérica fue un investigador del Instituto Weizmann llamado Zelig Eshhar, en 1989. Desde entonces, la creación de CAR se ha modificado para incluir moléculas coestimuladoras y se habla de CAR-T de primera, segunda, tercera e incluso más generaciones. La producción de las células CAR-T pasa por la extracción de linfocitos T del propio paciente, modificarlas genéticamente mediante un vector vírico cargado con los genes quiméricos CAR, expandirlas y volver a administrarlas al paciente. En 2012, el

grupo de Carl June administró células CAR-T a Emily Whitehead, diagnosticada de leucemia aguda linfoblástica B. Actualmente se encuentra en remisión completa. Ese mismo año, Novartis y la Universidad de Pensilvania firmaron un acuerdo de cooperación global para el desarrollo comercial de la terapia celular basada en células CAR-T. El ensayo clínico de fase II denominado ELIANA incluyó 63 pacientes en 25 centros de los Estados Unidos, Canadá, Japón y Australia. Los resultados fueron excelentes, con una respuesta al tratamiento del 83% y una tasa de remisiones completas del 63%. Basándose en estos ensayos clínicos y en otros posteriores, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos ha aprobado seis productos de células CAR-T para la leucemia aguda linfoblástica B en niños y adultos, para diferentes tipos de linfomas B y para el mieloma múltiple, y actualmente se están llevando a cabo más de 1000 ensayos clínicos en diferentes fases, por lo que el interés comercial por la terapia celular es mayor que nunca.

Entre las desventajas o complicaciones asociadas a la terapia celular CAR

autóloga hay que destacar el tiempo que debe transcurrir entre la recogida de los linfocitos y su reinfusión después del proceso de manufactura, que puede llevar consigo un deterioro del paciente y la progresión de su enfermedad, la toxicidad característica asociada a la infusión del producto (síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad) y el elevado coste del tratamiento. Por último, hay que destacar el uso limitado de dianas que solo se expresan en líneas malignas y no en células normales. Por ejemplo, el tratamiento con CAR-T-19 (células CAR específicas para linfocitos CD19) elimina las células linfoides malignas, pero también provoca aplasia de linfocitos B, por lo que los pacientes deben recibir inmunoglobulinas. Aun así, los beneficios de la terapia con células CAR son extraordinarios, por lo que se han buscado otras dianas, como CD20, CD30, BCMA (esta última se expresa en células de mieloma múltiple) y otras que se encuentran en fase 1 o 2, como HER2, que se expresa en el cáncer de mama.

Para evitar la limitación de utilizar solo células autólogas, varios grupos han

explorado el uso de NK-CAR, derivados de la UCB (NK-CAR), como el equipo de Katy Rezvani en el MD Anderson Cancer Centre, con resultados muy prometedores. Otros grupos que utilizan métodos de modificación genética, como CRISPR, han modificado los linfocitos T para eliminar las moléculas HLA o el receptor de linfocitos T<sup>22,23</sup>.

### ¿Qué nos depara el futuro?

Las células madre pluripotentes inducidas son generadas a partir de células somáticas por un proceso que implica la manipulación genética de las células somáticas mediante la inducción de la expresión de determinados factores de transcripción, como SOX2, OCT4, KLF4 y MYC; representan otra forma de generar células CAR-T y CAR-NK. Muchos investigadores y empresas farmacéuticas están trabajando en ello, para lo cual han desarrollado vectores virales y no virales. En las últimas décadas se han establecido métodos más eficaces para la inserción de genes en el genoma de la célula, como los vectores lentivirales, adenovirales y retrovirales.

Todos ellos tienen su origen en trabajos realizados a finales de los años 1960 y principios de los 1970<sup>24</sup>.

Las posibilidades de ampliar el uso de las terapias CAR a otras enfermedades son enormes. Así, por ejemplo, recientemente se ha descrito su uso en el tratamiento de varios trastornos inmunitarios y autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico.

### Conclusiones

En resumen, la terapia celular constituye una estrategia terapéutica extremadamente eficaz en el tratamiento de las enfermedades hematológicas. Sin embargo, el concepto de terapia celular se ha expandido y modificado en los últimos años, desde la utilización de linfocitos alogénicos capaces de desarrollar el concepto de injerto *versus* leucemia hasta la utilización de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para convertirse en armas mortales con capacidad de destruir las células malignas del propio paciente. Un camino científicamente apasionante que, sin duda alguna, revertirá en una mayor capacidad de curación de nuestros pacientes.

### Bibliografía

1. Piña Sánchez P, Chávez González A, Ruiz Tachiquín ME. Cancer biology, epidemiology, and treatment in the 21st century: current status and future challenges from a biomedical perspective. *Cancer Control*. 2021;28:1-21.
2. Lesch S, Gill S. The promise and perils of immunotherapy. *Blood Adv*. 2021;5:3709-25.
3. Thomas ED. A history of haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 1999;105:230-9.
4. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2:91-100.
5. Snell GD. Studies on histocompatibility. *Scand J Immunol*. 1992;36:513-26.
6. Medawar PB. Immunological tolerance. *Scand J Immunol*. 1991;33:337-44.
7. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171:737-73.
8. Milstein C. From the structure of antibodies to the diversification of the immune response. *Scand J Immunol*. 1993;37:385-98.
9. Sanger F. The arrangement of aminoacids in proteins. *Adv Protein Chem*. 1952;7:1-67.
10. Sanger F. The early days of DNA sequences. *Nat Med*. 2001;7:267-8.
11. Madrigal JA, Scott I, Arguello R, Szydlo R, Little AM, Goldman JM. Factors influencing the outcome of bone marrow transplants using unrelated donors. *Immunol Rev*. 1997;157:153-66.
12. Shaw BE, Potter MN, Mayor NP, Pay AL, Smith C, Goldman JM, et al. The degree of matching at HLA-DPB1 predicts for acute graft-versus host disease and disease relapse following haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:1001-8.
13. Shaw BE, Marsh SG, Mayor NP, Russell NH, Madrigal JA. HLA-DPB1 matching status has significant implications for recipients of unrelated donor stem cell transplants. *Blood*. 2006;107:1220-6.
14. Mayor N, Hayhurst JD, Turner TR, Szydlo RM, Shaw BE, Bultitude WP, et al. Recipients receiving better HLA matched HCT grafts, uncovered by a novel HLA typing method, have superior survival: a retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:443-50.
15. Petersdorf EW, Carrington M, O'Huigin C, Bengtsson M, De Santis D, Dubois V, et al. Role of HLA-B exon 1 in graft-versus Host disease after unrelated haematopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e50-e60.

16. Argüello JR, Little AM, Pay AL, Gallardo D, Rojas I, Marsh SG, et al. Mutation detection and typing of polymorphic loci through double-strand conformation analysis. *Nat Genet.* 1998;18:192-4.
17. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:3828-92.
18. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 1989;321:1174-8.
19. Mayani H, Wagner JE, Broxmeyer HE. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges and perspectives. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:48-61.
20. Zinkernagel RM, Doherty PC. The discovery of MHC restriction. *Immunol Today.* 1997;18:14-7.
21. Dotti G, Savoldo B, Brenner M. Fifteen years of gene therapy based on chimeric antigen receptors: "are we nearly there yet". *Hum Gene Ther.* 2009;20:1229-39.
22. Wagner DL, Koehl U, Chmielewski M, Scheid C, Stripecke R. Review: sustainable clinical development of CAR-T cells - switching from viral transduction towards CRISPR-Cas gene editing. *Front Immunol.* 2022;13:865424.
23. Jiang F, Doudna JA. CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. *Ann Rev Biophys.* 2017;46:505-29.
24. Baltimore D. Sixty years of discovery. *Ann Rev Immunol.* 2019;37:1-17.