



Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche nelle immunodeficienze primitive: analisi delle evidenze

Riccardo Castagnoli

Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Parole chiave: trapianto di cellule staminali ematopoietiche, immunodeficienze primitive, immunità, immunodeficienza combinata grave, condizionamento

Durante il mio periodo di formazione presso i National Institutes of Health (NIH) a Bethesda, USA, ho avuto la grande opportunità di lavorare nel gruppo del prof. Luigi Daniele Notarangelo, esperto di immunodeficienze di fama internazionale.

Tra i diversi lavori di ricerca svolti, ci siamo occupati di analizzare le evidenze riguardanti l'applicazione del trapianto di cellule staminali ematopoietiche nelle immunodeficienze primitive.

Il seguente articolo rappresenta una sintesi e un commento dell'articolo originale in lingua inglese, scaricabile in open access all'indirizzo:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00295/full>

Abstract

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono patologie che, per la maggior parte, risultano da mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo e nella funzione del sistema immunitario. Queste condizioni sono caratterizzate da una combinazione di manifestazioni quali infezioni ricorrenti, autoimmunità, linfoproliferazione, atopia e tumori. La maggioranza delle IDP è dovuta a difetti genetici intrinseci alle cellule staminali ematopoietiche. Per questo motivo, la sostituzione delle cellule mutate con cellule staminali ematopoietiche sane attraverso il trapianto rappresenta un approccio terapeutico razionale. Inizialmente, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è stato applicato in pazienti con immunodeficienza combinata grave (severe combined immunodeficiency, SCID) come unica possibilità terapeutica per questa condizione. In passato, tale procedura era gravata da elevati tassi di mortalità e morbidità. Nel corso degli anni, l'efficacia del TCSE per IDP è significativamente migliorata grazie alla tipizzazione HLA ad alta risoluzione, all'utilizzo di differenti fonti di donatori, allo sviluppo di regimi di condizionamento a ridotta intensità e minore tossicità, e alle tecniche di manipolazione del trapianto. L'identificazione dei neonati affetti da SCID, prima dello sviluppo di complicanze infettive, attraverso i programmi di screening neonatale e una diagnosi genetica precoce attraverso le tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) hanno ulteriormente migliorato i risultati ottenuti con TCSE. Nonostante i grandi passi avanti fatti, l'ampio spettro clinico e immunologico delle IDP rende difficile la definizione di un approccio universale e univoco che si possa applicare ad ogni singola IDP. Per questo motivo, l'integrazione delle conoscenze tra immunologi e trapiantologi è fondamentale per lo sviluppo di protocolli innovativi e per il monitoraggio della loro efficacia durante il follow-up.

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono patologie che, per la maggior parte, risultano da mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo e nella funzione del sistema immunitario. Queste condizioni sono caratterizzate da una combinazione di manifestazioni quali infezioni ricorrenti, autoimmunità, linfoproliferazione, atopia e tumori. Ad oggi, sono stati identificati più di 300 cause genetiche di IDP. L'International Union of Immunological Societies (IUIS) Inborn Errors of Immunity Committee ha classificato le IDP in 9 gruppi sulla base del fenotipo clinico e immunologico^{1,2}. La maggior parte delle IDP è dovuta a difetti gene-

Corrispondenza

Riccardo Castagnoli
Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia
piazzale Golgi, 19
27100 Pavia
E-mail: riccardo.castagnoli@yahoo.it

tici intrinseci della cellula staminale ematopoietica. Per questo motivo, la sostituzione delle cellule mutate con cellule ematopoietiche sane rappresenta un approccio terapeutico razionale. In particolare, i pazienti con immunodeficienza combinata grave (*severe combined immunodeficiency*, SCID) rappresentano un'emergenza medica, poiché questi neonati e lattanti sono altamente suscettibili a infezioni potenzialmente fatali. In questi casi, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) rappresenta un trattamento salva-vita e potenzialmente curativo. Facendo seguito all'identificazione del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) nel 1967³, sono stati condotti i primi TCSE in IDP^{4,5}. Col passare del tempo, i risultati dell'applicazione del TCSE in IDP sono migliorati significativamente e la sopravvivenza è oggi stimata al 90%^{6,7}.

I progressi nella **comprensione dei meccanismi patogenetici di IDP e dei principi generali di TCSE** sono stati fondamentali per il raggiungimento di questi risultati. In particolare, le IDP dovute a difetti a carico delle cellule ematopoietiche possono essere corretti attraverso il TCSE. Tuttavia, le malattie immunologiche dovute a difetti stromali timici o ad altri difetti extra-ematopoietici non possono essere curati attraverso il TCSE. In caso di difetto stromale timico, infatti, le cellule staminali ematopoietiche non possono andare incontro ad un processo maturativo nel timo, determinando una inadeguata ricostituzione immunologica post-trapianto. Ad oggi, è chiaro che le decisioni riguardanti le indicazioni e il timing adeguato per il trapianto devono tenere in considerazione i rischi trapiantologici e i rischi legati all'andamento della patologia, e devono essere individualizzate non solo sulla base della specifica IDP ma anche sulle caratteristiche del singolo paziente.

L'utilizzo di **strategie alternative riguardanti il donatore per il TCSE e lo sviluppo di nuove tecniche di manipolazione del graft** hanno contribuito a favorire l'accesso alle cure con TCSE. I criteri di scelta del donatore devono tenere in considerazione che molti pazienti con IDP fanno parte di famiglie con un alto tasso di consanguineità, con il rischio che il donatore familiare compatibile – l'attuale *gold standard* per il TCSE – possa essere affetto dalla stessa condizione, anche se asintomatico⁸. Inoltre, sebbene i risultati ottenuti utilizzando un donatore compatibile non-familiare siano equivalenti a quelli ottenuti da donatore germano compatibile⁹, molti pazienti con IDP fanno parte di minoranze etniche che sono scarsamente rappresentate nei registri dei do-

natori. Attualmente, quando non è possibile trovare un donatore HLA-compatibile (familiare o non-familiare), sono disponibili valide alternative. In pazienti con IDP sono stati dimostrati eccellenti risultati attraverso il trapianto aploidentico con deplezione selettiva *ex vivo* dei linfociti T $\alpha\beta$, che sono direttamente coinvolti nello sviluppo della malattia da trapianto contro l'ospite (graft versus host disease, GVHD), e dei linfociti B, che possono favorire il trasferimento dell'infezione da Epstein-Barr virus; con questa tecnica viene preservata l'immunità innata passiva dal donatore, favorendo una più rapida ricostituzione¹⁰⁻¹³. Una recente variazione di questa metodica consiste nella re-infusione di linfociti T $\alpha\beta$ geneticamente modificati con l'aggiunta di un gene suicida; in caso di GVHD, la somministrazione di BPX-501, un composto inerte che attiva il gene suicida, è in grado di rimuovere le cellule target¹⁴. Inoltre, è attualmente in fase di studio una strategia differente basata sulla deplezione selettiva dei linfociti T naive (CD45RA+), classicamente implicati nella GVHD, mantenendo i linfociti T CD45RO+, i quali hanno un ruolo fondamentale nella attività antivirale¹⁵.

Un ulteriore miglioramento dei risultati del TCSE in IDP è stato garantito dall'implementazione di **regimi di condizionamento modificati**. Il condizionamento pre-trapianto è fondamentale per "fare spazio" a livello midollare, facilitando l'attecchimento delle cellule staminali ematopoietiche del donatore. Tuttavia, i regimi di condizionamento che includono la radioterapia e la chemioterapia con agenti alchilanti sono gravate da una significativa mortalità e morbidità trapianto-correlata. La sostituzione della ciclofosfamide con la fludarabina e l'applicazione del monitoraggio farmacocinetico per il busulfan, hanno permesso di ridurre la tossicità, mantenendo un buona efficacia nel favorire l'attecchimento delle staminali del donatore^{16,17}.

La **malattia da trapianto contro l'ospite (graft versus host disease, GVHD)** è principalmente determinata dal riconoscimento degli antigeni MHC dell'ospite da parte dei linfociti T naive del donatore. La profilassi standard per la GVHD prevede la somministrazione di ciclosporina A o tacrolimus in combinazione con metotrexate o mofetil micofenolato. Inoltre, le globuline anti-timociti (ATG) o l'anticorpo monoclonale anti-CD52 alemtuzumab (Campath) possono essere aggiunti al regime di condizionamento per ottenere una deplezione *in vivo* dei linfociti T^{18,19}. Le possibili tecniche di deplezione *ex vivo* sono state descritte in precedenza, analizzando le strategie di scelta

dei donatori. Un approccio alternativo per prevenire la GVHD in pazienti che ricevono un trapianto parzialmente compatibile non T-depleto è l'utilizzo della ciclofosfamide post-trapianto. La ciclofosfamide è selettivamente tossica nei confronti dei linfociti T attivati del donatore, preservando le cellule staminali ematopoietiche ²⁰. Recentemente, Neven et al. ha riportato l'efficacia di questa strategia in pazienti con IDP ²¹.

Attualmente, sono in studio diverse terapie per la GVHD steroide-resistente o steroide-dipendente ²²; sono, però, necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo di questi nuovi potenziali approcci per il trattamento della GVHD acuta.

Infine, il **controllo delle infezioni virali post-trapianto** è fondamentale per garantire la sopravvivenza post-trapianto. Lo sviluppo di linfociti T che riconoscono specifici epitopi virali rappresenta uno strumento con una grande potenzialità per il controllo delle infezioni. Tuttavia, allo stato attuale, solo un numero limitato di virus può essere trattato e banche di linfociti T virus-specifici sono disponibili in un numero limitato di centri ²³. Gli studi clinici in corso chiariranno lo stato dell'arte di questo approccio.

Per le raccomandazioni riguardo alle specifiche IDP si rimanda all'articolo originale (Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD, Hematopoietic Stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr* 2019 7:295. doi: 10.3389/fped.2019.00295) scaricabile in open access all'indirizzo: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00295/full>.

In conclusione, il TCSE rappresenta una potenziale

cura per la maggior parte delle IDP. L'ampio spettro di fenotipi clinici e immunologici associato a queste condizioni rende impossibile la definizione di un approccio trapiantologico universale. Inoltre, le IDP sono patologie complesse ed è necessaria una specifica conoscenza per la loro corretta gestione pre- e post-trapianto.

Ad oggi, è chiaro che le decisioni riguardanti le indicazioni e il timing adeguato per il trapianto devono tenere in considerazione i rischi trapiantologici e i rischi legati all'andamento della patologia, e devono essere individualizzate non solo sulla base della specifica IDP ma anche sulle caratteristiche del singolo paziente. L'implementazione di regimi di condizionamento a ridotta intensità e di strategie di manipolazione del *graft* hanno migliorato drasticamente l'efficacia del TCSE in IDP. L'identificazione precoce dei neonati affetti da SCID, prima dello sviluppo delle complicanze infettive, attraverso i programmi di screening neonatale e la conseguente diagnosi attraverso metodiche di *Next Generation Sequencing* (NGS), miglioreranno ulteriormente i risultati del TCSE in IDP. Tuttavia, ulteriori evidenze sono necessarie, soprattutto per le IDP dovute a difetti genetici identificati recentemente, inclusi i disordini associati ad immunodisregolazione. L'integrazione delle conoscenze tra immunologi e trapiantologi è necessaria per lo sviluppo di protocolli trapiantologici innovativi e il monitoraggio dei loro risultati a lungo termine.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018;38:96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38:129-43. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
- Bach FH, Amos DB. HLA: major histocompatibility locus in man. *Science* 1967;156:1506-8. doi: 10.1126/science.156.3781.1506.
- Bach F, Albertini R, Joo P, et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 292:1364-6. doi: 10.1016/S0140-6736(68)92672-X.
- Gatti R, Meuwissen H, Allen H, Hong R, Good R. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;292:1366-9. doi: 10.1016/S0140-6736(68)92673-1.
- Laberko A, Gennery AR. Clinical considerations in the hematopoietic stem cell transplant management of primary immunodeficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:297-306. doi: 10.1080/1744666X.2018.1459189.
- Slatter MA, Gennery AR. Hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency – conventional and emerging indications. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:103-14. doi: 10.1080/1744666X.2018.1424627.
- Al-Herz W, Chou J, Delmonte OM, et al. Comprehensive genetic results for primary immunodeficiency disorders in a highly consanguineous population. *Front Immunol* 2019;9:3146. doi: 10.3389/fimmu.2018.03146.
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for

- severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371:434-46. doi: 10.1056/NEJMoa1401177.
- ¹⁰ Bertaina A, Merli P, Rutella S, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta^+$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014;124:822-6. doi: 10.1182/blood-2014-03-563817.
- ¹¹ Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1955-62. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.008.
- ¹² Shah RM, Elfeky R, Nademi Z, et al. T-cell receptor $\alpha\beta^+$ and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1417-26.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.008.
- ¹³ Elfeky R, Shah RM, Unni MNM, et al. New graft manipulation strategies improve the outcome of mismatched stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:280-93. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.030.
- ¹⁴ Merli P, Bertaina V, Galaverna F, et al. Donor T cells genetically modified with a novel suicide gene (inducible Caspase 9, iC9) expand and persist over time after post-allograft infusion in patients given ab T-cell and B-cell depleted HLA-haploidentical allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2017;130(Suppl. 1):211. Available online at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/211/tab-article-info.
- ¹⁵ Touzot F, Neven B, Dal-Cortivo L, et al. CD45RA depletion in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary combined immunodeficiency: a preliminary study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1303-9.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.019.
- ¹⁶ Güngör T, Teira P, Slatter M, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 2014;383:436-48. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62069-3.
- ¹⁷ Slatter MA, Rao K, Amrolia P, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: United Kingdom experience. *Blood* 2011;117:4367-75. doi: 10.1182/blood-2010-10-312082.
- ¹⁸ Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2016;374:43-53. doi: 10.1056/NEJMoa1506002.
- ¹⁹ Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, et al. The effects of campath 1H upon graft-versus-host disease, infection, relapse, and immune reconstitution in recipients of pediatric unrelated transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:584-93. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.01.076.
- ²⁰ Klein OR, Chen AR, Gamper C, et al. Alternative-donor hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:895-901. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.02.001.
- ²¹ Neven B, Diana J-S, Castelle M, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for primary immunodeficiencies and inherited disorders in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1363-73. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.03.009.
- ²² Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease - biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med* 2017;377:2167-79. doi: 10.1056/NEJMra1609337.
- ²³ Naik S, Nicholas SK, Martinez CA, et al. Adoptive immunotherapy for primary immunodeficiency disorders with virus-specific T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1498-505.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1311.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.