



## EL ESTUDIO DE QUIMERISMO MOLECULAR PERMITE MONITORIZAR AL PACIENTE DESPUÉS DE UN TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE Y PREDECIR DE MANERA TEMPRANA UNA RECAÍDA

*Los trasplantes hematopoyéticos de células madre alogénicos (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) son procedimientos complejos mediante los cuales un paciente recibe células madre hematopoyéticas de un donante compatible, generalmente un hermano o progenitor. Este tipo de trasplantes normalmente se usan en el tratamiento de los cánceres en sangre, como las leucemias y los linfomas, además de para combatir ciertos tipos de trastornos de la sangre y del sistema inmunitario. Los allo-HSCT permiten regenerar las células madre destruidas por el tratamiento con radiación o dosis altas de quimioterapia recibido.*



**Greta Carmona-Antoñanzas**, PhD, coordinadora de Proyectos I+D de Health in Code

**SEGÚN LA ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES (ONT), EL NÚMERO DE TRASPLANTES DE MÉDULA SE ESTIMA EN 3.610 DURANTE 2021**, lo que supone un aumento del 30% frente a años anteriores. Los trasplantes de células hematopoyéticas constituyen uno de los tratamientos más eficientes contra ciertos tipos de cáncer como las leucemias, enfermedades no prevenibles cuyo factor de riesgo de mayor trascendencia es la predisposición genética de algunas personas. Según **Greta Carmona-Antoñanzas, PhD, coordinadora de Proyectos I+D de Health in Code**, "A partir del estudio de quimerismo hematopoyética (QH), es decir, de marcadores genéticos que están sólo presentes en el ADN del receptor, y no del donante, el clínico puede evaluar el riesgo de recaída del cáncer y el estado del trasplante hematopoyético".

Tradicionalmente, el estudio de QH se realizaba mediante procedimientos inmunológicos y citogenéticos, luego reemplazados por técnicas más sensibles y precisas basadas en el análisis de genes polimórficos mediante la amplificación in vitro del ADN [1]. Con esta finalidad, el estudio de quimerismos se ha llevado a cabo empleando principalmente el análisis de marcadores moleculares, como STRs (short tandem repeats) mediante análisis de fragmentos [2]. Sin embargo, recientes publicaciones científicas han sugerido que la sensibilidad de los

marcadores moleculares STRs es subóptima [3]. Estas observaciones, han puesto en contradicho la utilidad del estudio de QH mediante análisis de fragmentos, y ha promovido que expertos hematólogos, en colaboración con Health in Code, lleven a cabo estudios comparativos con la intención de identificar la técnica más precisa y sensible para el seguimiento de pacientes trasplantados.

En respuesta, múltiples centros hematológicos han establecido como técnica de preferencia la PCR a tiempo real (qPCR), dada su mayor sensibilidad. Sin embargo, la qPCR es una técnica poco precisa mostrando un error de medición que puede llegar a ser de hasta el 30%. Este error de medición ha mostrado ser clínicamente significativo, especialmente en casos de quimerismo mixto con niveles elevados del marcador molecular. Por el contrario, una nueva tecnología supera los retos impuestos tanto por la qPCR como por el estudio mediante análisis de fragmentos [4]. La PCR digital (dPCR), proporciona una nueva estrategia para el estudio de QH basada en la cuantificación absoluta a partir de la creación de miles de particiones de la muestra, en las cuales se distribuyen de manera homogénea las dianas genéticas, actuando a modo de réplicas independientes y ofreciendo, así, mayor sensibilidad, precisión y exactitud que ninguna de las técnicas convencionales. La dPCR permite detectar valores de quimerismo



despreciables y es capaz de cuantificar de manera precisa valores del 0,05% de quimerismo mixto, principal marcador del riesgo de recaída [5,6].

En un estudio llevado a cabo en colaboración con el Hospital Regional Universitario de Málaga se monitorizó a pacientes de leucemia y síndrome mielodisplásico después de un trasplante de células hematopoyéticas. El estudio indicó que el análisis de QH mediante PCR digital permitía detectar el riesgo de recaída del paciente de manera temprana, con un promedio de anticipación de 63 días. En concreto, en un caso de leucemia linfoblástica aguda se pudo anticipar la recaída con más de 300 días de antelación, demostrando que la dPCR permite identificar el incremento de quimera mixta, antes que mediante otras técnicas tradicionales [7]. La científica, doctora en biología, opina que esta monitorización de QH es crucial para la toma de importantes decisiones terapéuticas indicando que "Un seguimiento del paciente preciso y sensible, evitará costes adicionales asociados a segundos trasplantes, tratamientos oncológicos adicionales y hospitalización". Existe evidencia que indica que la detección temprana de la quimera mixta, seguida de la acción terapéutica adecuada (es decir, dosificación y retirada de la inmunosupresión postrasplante, transfusión de linfocitos de donante o administración de citoquinas inmunomoduladoras) puede mejorar el resultado de la enfermedad después del trasplante de células hematopoyéticas.

En conclusión, la innovación tecnológica y el desarrollo de herramientas diagnósticas precisas y robustas aportan un valor clínico aumentado. La aplicación de la

PCR digital en el estudio de quimerismo molecular después del trasplante alogénico de células madre permite la detección temprana de la recaída del paciente y, en consecuencia, la terapia temprana, repercutiendo positivamente en la recuperación y el estado de salud de los pacientes, así como reduciendo el coste hospitalario asociado a segundas intervenciones ●

#### References

1. Bader P, Beck J, Frey A, Schlegel P, Hebarth H, Handgretinger R, et al. Serial and quantitative analysis of mixed hematopoietic chimerism by PCR in patients with acute leukemias allows the prediction of relapse after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplantation*. 1998;21:487-495.
2. Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. *Bone Marrow Transplantation*. 2004;34(1-12).
3. Jiménez-Velasco A, Barrios M, Román-Cómeiz J, Navarro G, Buño I, Castillejo J, et al. Reliable quantification of hematopoietic chimerism after allogeneic transplantation for acute leukemia using amplification by real-time PCR of null alleles and insertion/deletion polymorphisms. *Leukemia*. 2005;1-8.
4. Maas F, Schaap N, Kolen S, Zoethbrood A, Buño I, Dolstra H, et al. Quantification of donor and recipient hemopoietic cells by real-time PCR of single nucleotide polymorphisms. *Leukemia*. 2003;17:621-629.
5. Manoj P. Droplet digital PCR technology promises new applications and research areas. *Mitochondrial DNA. Mitochondrial DNA Part A: DNA Mapping, Sequencing, and Analysis*. 2016;27(1):742-746.
6. Stahl T et al. Digital PCR Panel for Sensitive hematopoietic chimerism quantification after allogeneic stem cell transplantation. 2016;17:1515.
7. Valero-García J. et al. Earlier relapse detection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation by chimerism assays: Digital PCR versus quantitative real-time PCR of insertion/deletion polymorphisms. 2019; 14(3): e0213966.