

Seminario 13 2017

TRASPLANTES

Tipos de Trasplante

AUTOINJERTO
o autotrasplante
o trasplante autólogo

piel, hueso,
vasos, médula
ósea

ALOINJERTO
o alotrasplante
o trasplante alogeneico
o trasplante alogénico

XENOINJERTO
O Xenotrasplante
O Heterotrasplante



SINGENEICO
O isotrasplante



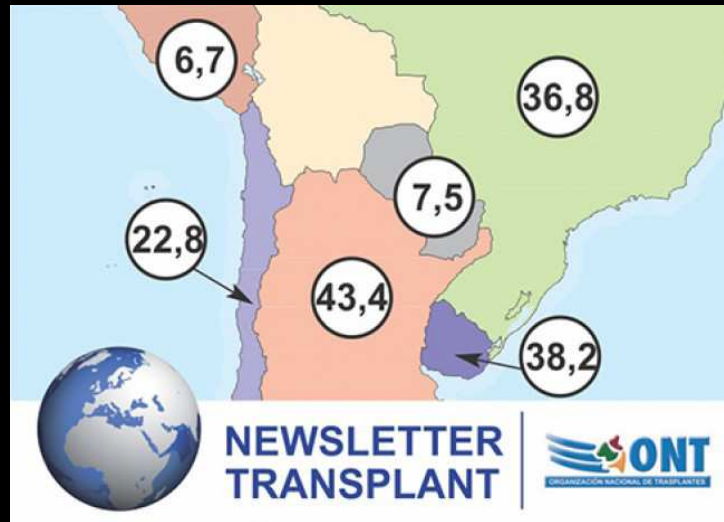
Injertos de órganos
Artificiales (Abiocor)



TIPO DE TRASPLANTE

- Órgano sólido vascularizado
- Precursores hematopoyéticos (Médula Ósea)

Trasplantes de órganos sólidos vascularizados en Argentina



Número de trasplantes/millón de habitantes

Año 2012

112.000 pacientes recibieron un trasplante de órgano (estadística mundial)

Argentina

- 951 trasplantes renales
- 345 trasplantes hepáticos
- 30 trasplantes pulmonares
- 4 trasplantes pancreáticos
- 18 trasplantes combinados
- 1014 implantes de córnea

Año 2014

**7537 pacientes en
lista de espera
(INCUCAI)**

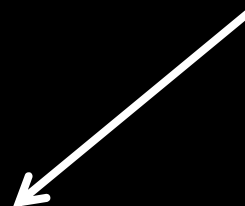


**Carencia relativa de
donantes**

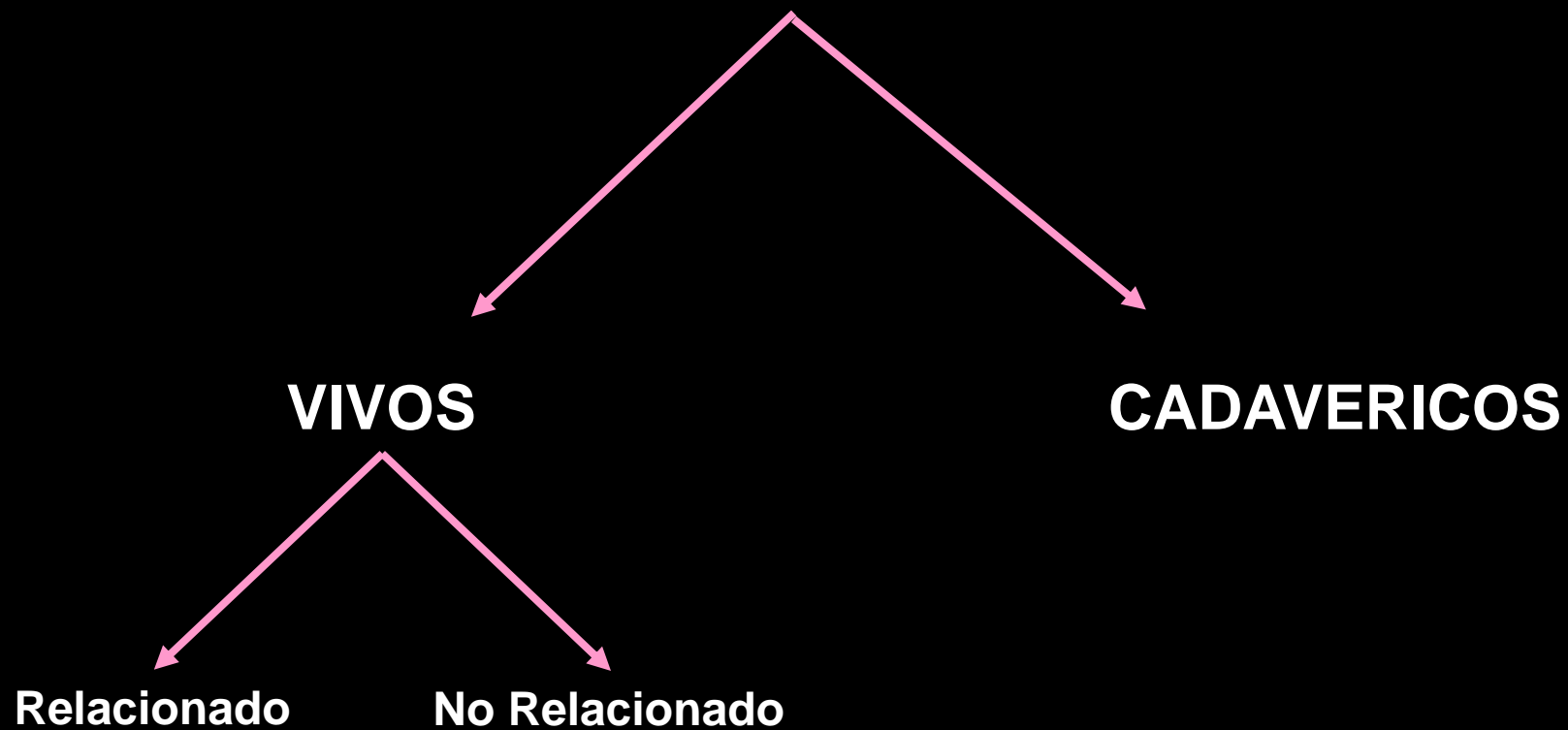


**Ley 24193 actualizada por Ley 26066 (2006):
todos somos potenciales donantes salvo
que lo hayamos objetado explícitamente o
que surgiesen objeciones familiares**

**Seamos todos
donantes!!!**



DONANTES



La respuesta inmune conduce al rechazo del órgano trasplantado



Los pacientes receptores son tratados con drogas inmunosupresoras de por vida, pese a lo cual....



Sobrevida del órgano	1 Año	5 Años	10 Años
Riñones de Donantes cadavéricos	91%	68%	42%
Riñones de Donantes vivos	95%	79%	54%
Hígado	83%	67%	52%
Corazón	87%	72%	49%
Pulmón	84%	48%	19%

Trasplantes realizados entre 1995-2004 (Reporte del Año 2006)

La respuesta inmune del receptor está dirigida contra los **aloantígenos** expresados por el órgano trasplantado. Éstos serán reconocidos como extraños por el receptor e inducirán la puesta en marcha de una respuesta de rechazo

ALOANTÍGENOS y ALORREACTIVIDAD

ALOANTÍGENOS son proteínas que muestran **polimorfismo** (variabilidad en diferentes individuos de una misma especie) de manera que el receptor del trasplante reconoce a las moléculas del donante como extrañas y monta una respuesta inmune. **Las moléculas del CMH de clase I (HLA-A, B y C) y clase II (DP, DQ y DR)** representan los aloantígenos de mayor relevancia. Los antígenos menores de histocompatibilidad representan un segundo tipo de aloantígenos. Por **alorreactividad** entendemos la respuesta inmune dirigida contra aloantígenos

ANTÍGENOS MENORES DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Proteínas, diferentes a las moléculas del CMH de clases I y II, que se expresan en forma diferencial en distintos individuos o que muestran variabilidad en distintos individuos. Ejemplos: a) proteínas codificadas en el cromosoma Y del hombre pueden ser reconocidas como antígenos menores de histocompatibilidad por la mujer receptora, b) proteínas polimórficas, diferentes a aquellas codificadas por el CMH.

La respuesta inmune del receptor contra el órgano trasplantado estará dirigida mayoritariamente contra las moléculas del CMH de clases I y II y, en segundo lugar, contra los antígenos menores de histocompatibilidad.

¿Por qué es tan fuerte la respuesta inmune aloreactiva que monta el receptor del trasplante?

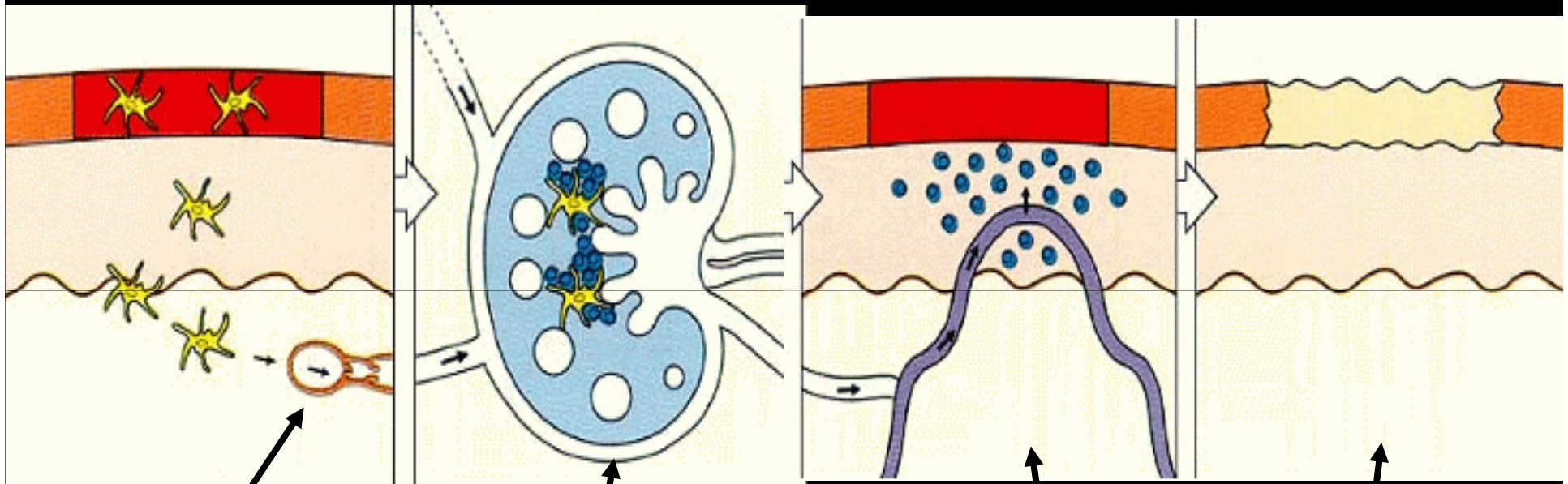
- Frecuencia de LT capaces de reconocer un antígeno convencional: $1/10^5$
- Frecuencia de LT capaces de reconocer un aloantígeno: $1/10^2-1/10^3$.
Involucra tanto LT naive como LT de memoria

¿Cómo se genera y actúa la respuesta inmune contra el órgano trasplantado?

En forma similar a la respuesta inmune adaptativa puesta en marcha en contra antígenos convencionales....

- Las células T y B naive reconocerán antígenos (aloantígenos) en los OLS
- Las células T se diferenciarán a linfocitos T efectores y las células B a células B de memoria y plasmocitos. Posteriormente se generarán las células T de memoria.
- Las células T efectoras y T de memoria efectoras infiltrarán el parénquima del órgano trasplantado, lesionando su integridad. Los anticuerpos participarán también en el fenómeno de rechazo.

Iniciación de la respuesta inmune contra un aloinjerto



Órgano
transplantado
(CDs infiltrantes)

Maduración de las CDs
infiltrantes, migración a
OLS drenantes y
activación de los
linfocitos del receptor

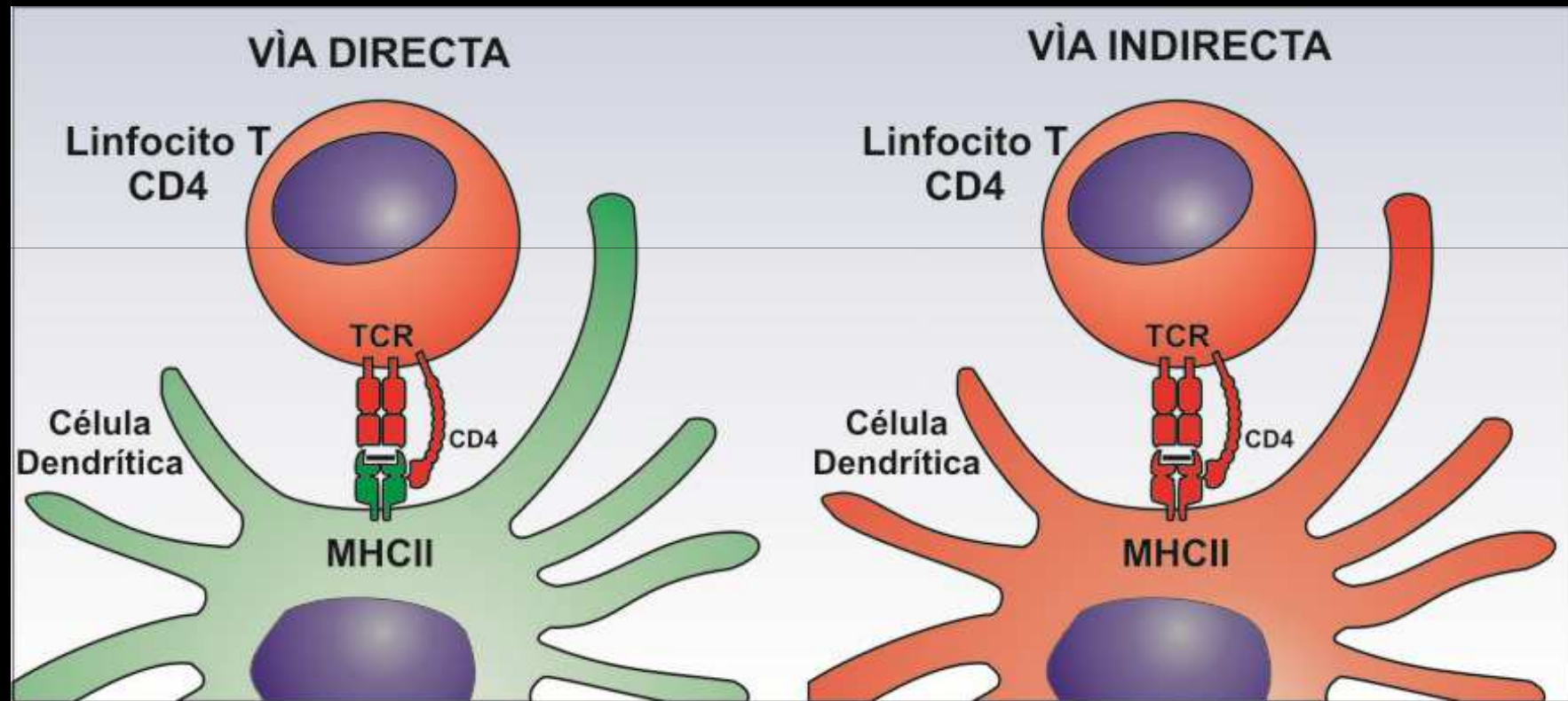
Migración de
linfocitos T
efectores hacia el
órgano
transplantado

Ataque y
destrucción del
órgano
transplantado

Susceptibilidad de diferentes órganos sólidos al rechazo (inmunogenicidad)

Médula ósea > piel > intestino > islotes de Langerhans > riñón > corazón > hígado > córnea

La activación de los linfocitos T naïve por aloantígenos puede darse a través de dos modos diferentes, denominados **vía directa de alorreconocimiento** y **vía indirecta de alorreconocimiento**



CD del dador del trasplante

CD del receptor del trasplante

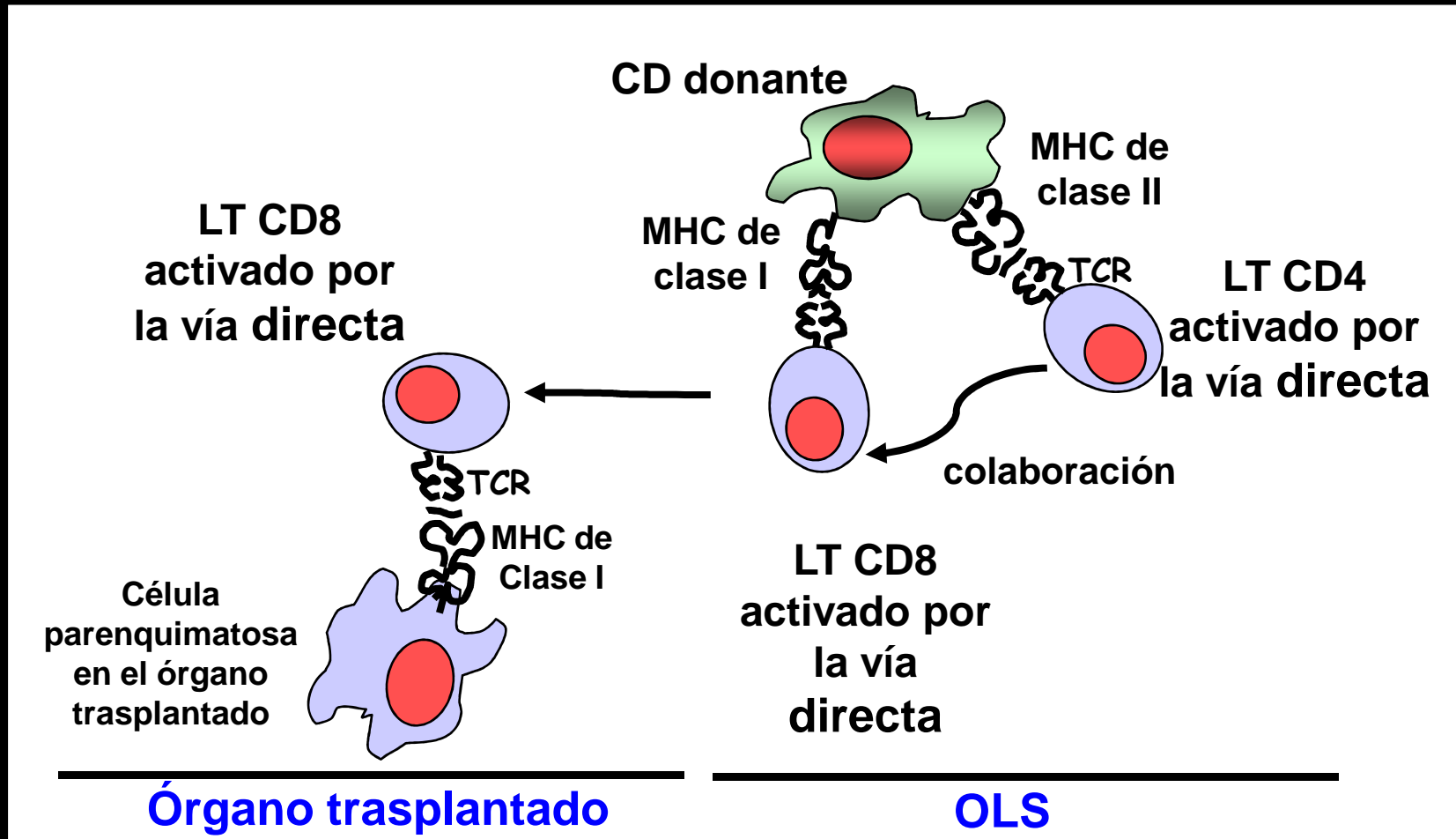
Vía directa de alorreconocimiento

- **CD del dador**
- **Papel fundamental en el rechazo agudo**
- **Permite a las células T CD8⁺ mediar una acción citotóxica sobre las células del órgano trasplantado**

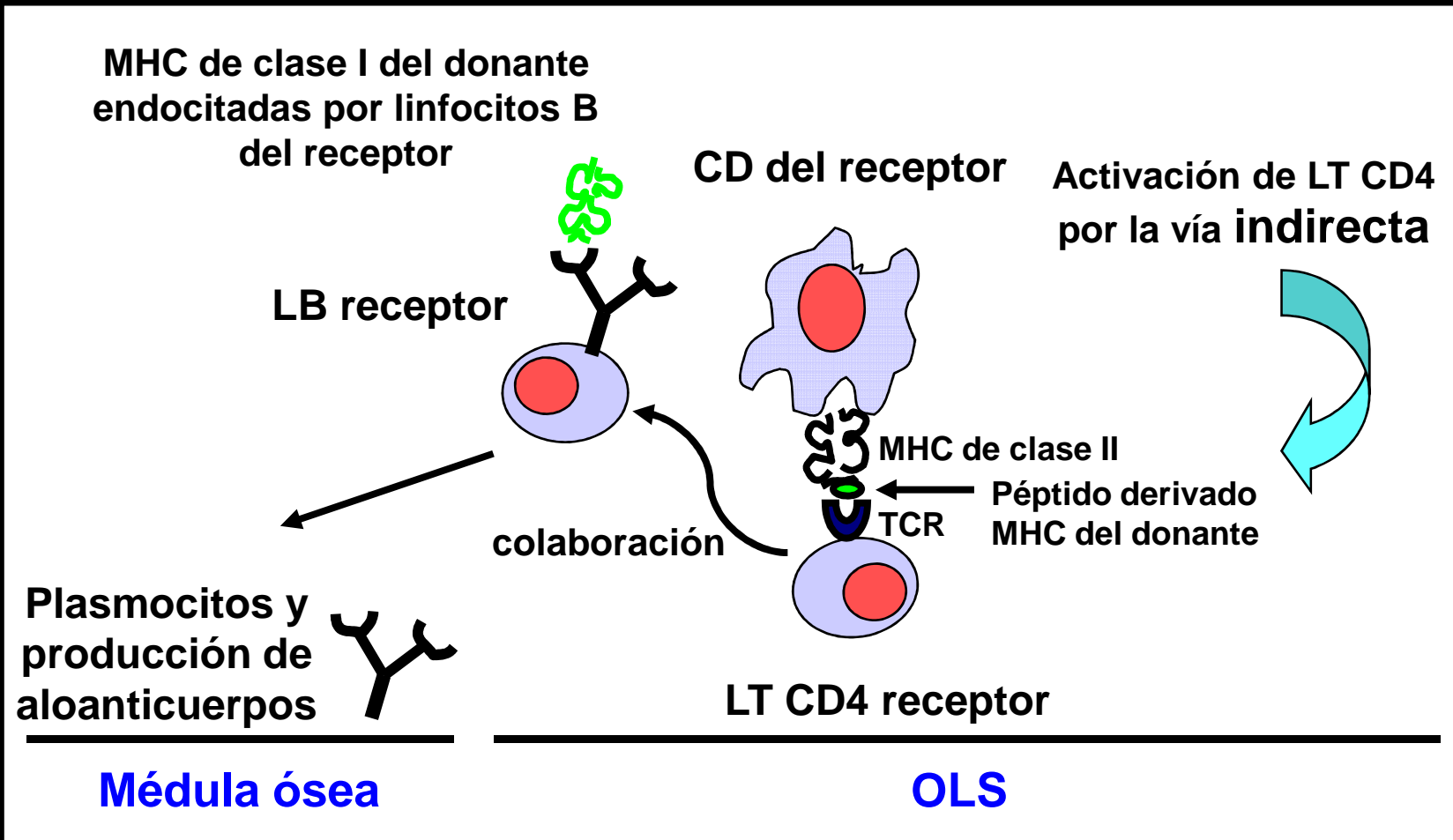
Vía indirecta de alorreconocimiento

- **CD del receptor**
- **Papel fundamental en el rechazo crónico**
- **Permite la colaboración T-B**

Activación de linfocitos T CD8 y generación de células T CD8⁺ efectoras



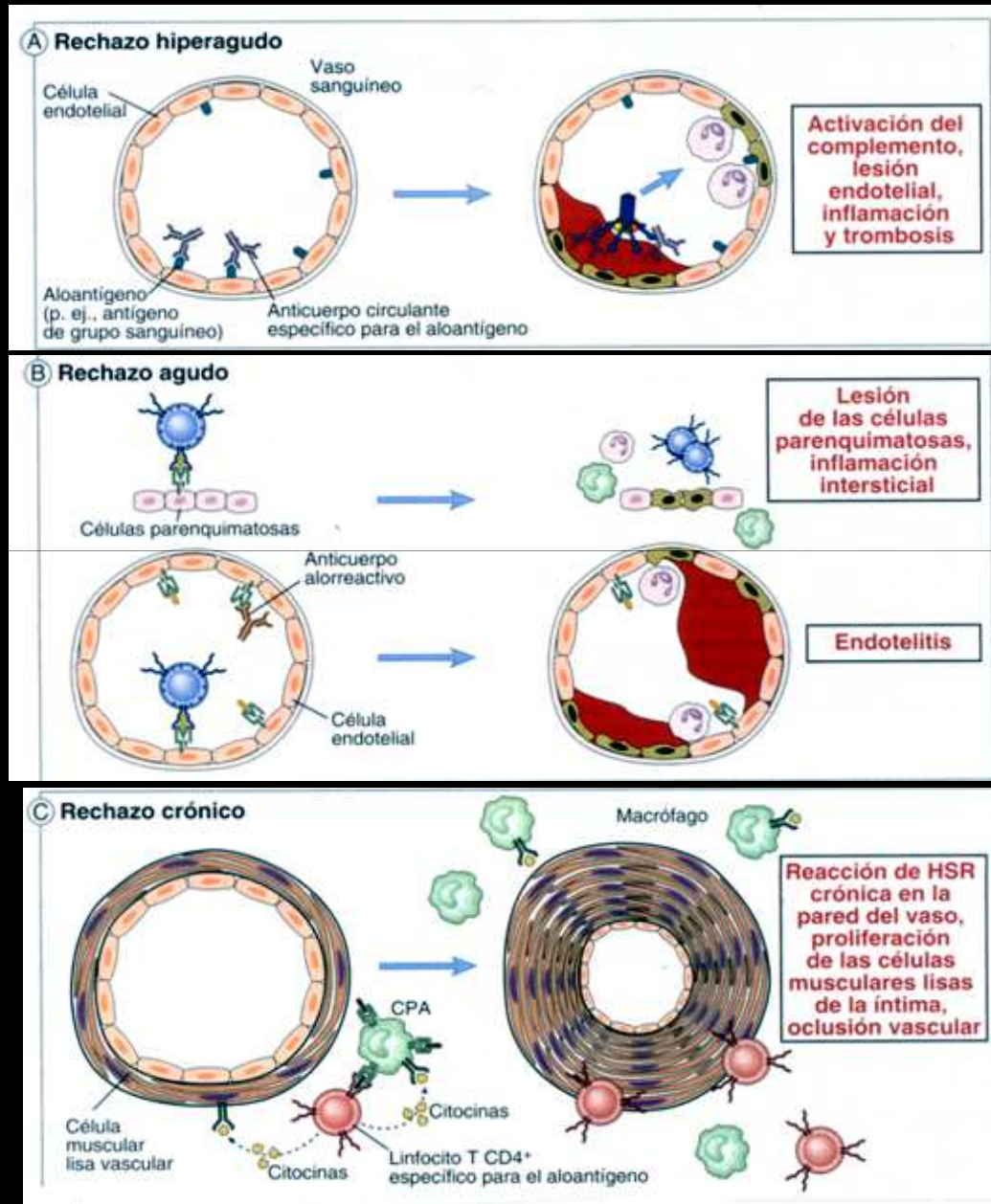
Activación de linfocitos B y producción de aloanticuerpos



Atendiendo al tiempo transcurrido desde la concreción del trasplante y a los mecanismos inmunes involucrados, el rechazo de un órgano trasplantado puede clasificarse como:

- Rechazo hiperagudo
- Rechazo agudo
- Rechazo crónico

Rechazo de órganos sólidos vascularizados



MECANISMOS EFECTORES DEL RECHAZO

Hiperagudo: Ac preformados

Agudo: Linfocitos T
Macrófagos
Células NK
Citoquinas
Aloanticuerpos

Crónico: Linfocitos T
Macrófagos
Citoquinas
Aloanticuerpos

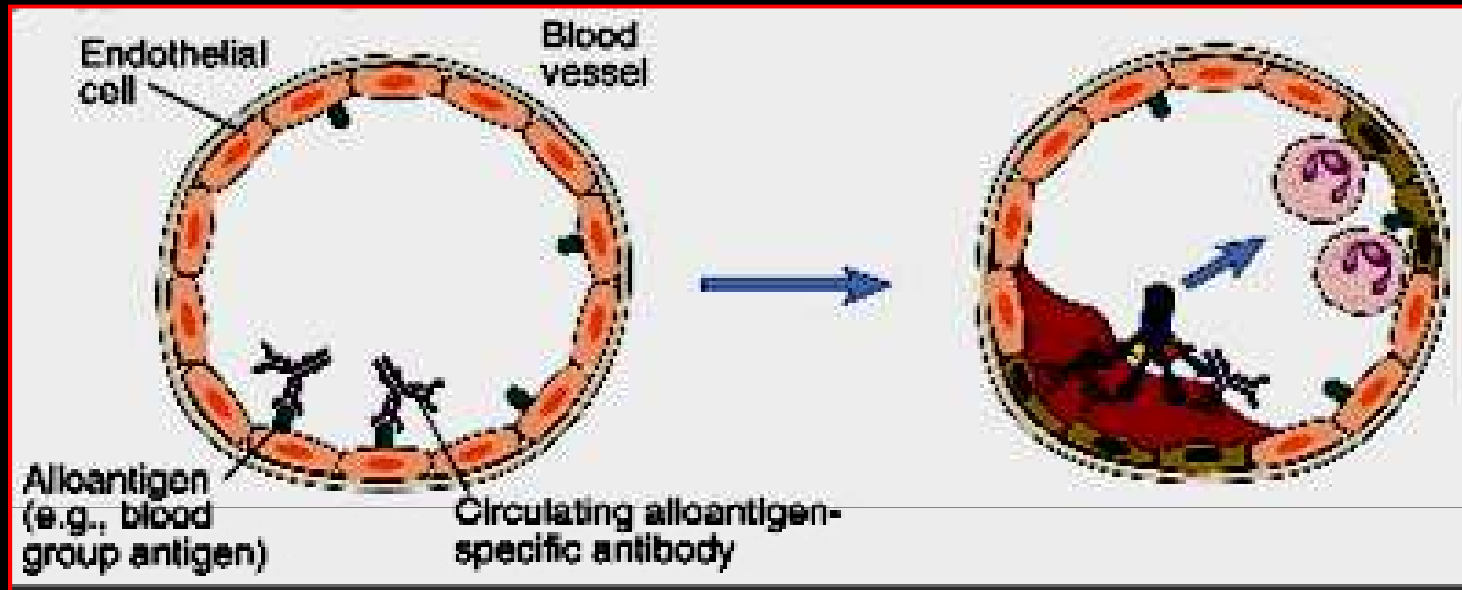
TIEMPOS DE PRESENTACIÓN

Hiperagudo: < 1 semana

Agudo: 1 – 3 semanas

Crónico: > 3 meses

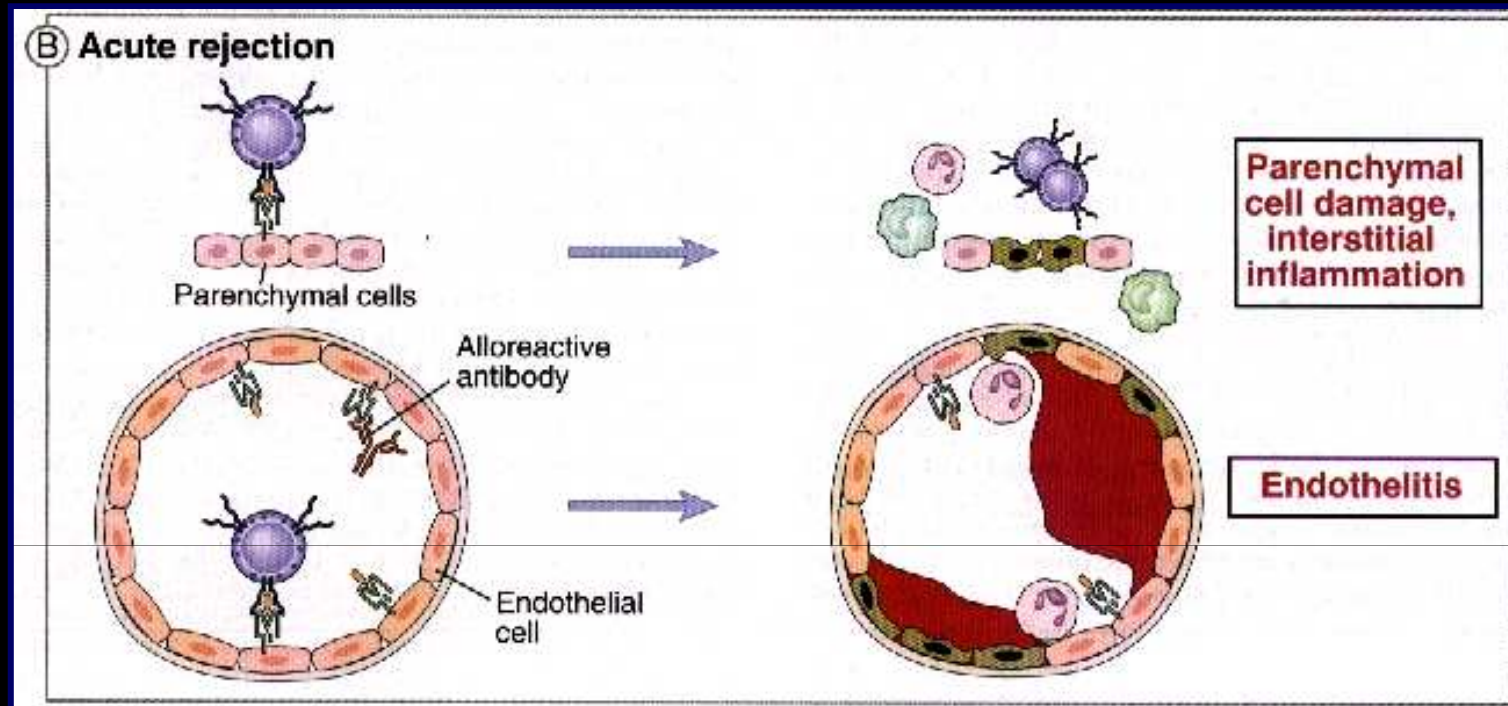
Rechazo Hiperagudo



El rechazo se genera minutos u horas post-trasplante

1. Aloanticuerpos preformados dirigidos contra antígenos ABO o moléculas del CMH expresados por el endotelio.
2. Activación del complemento.
3. Marginación y activación de neutrofilos.
4. Desarrollo de una respuesta inflamatoria y trombótica.
5. Oclusión del vaso.

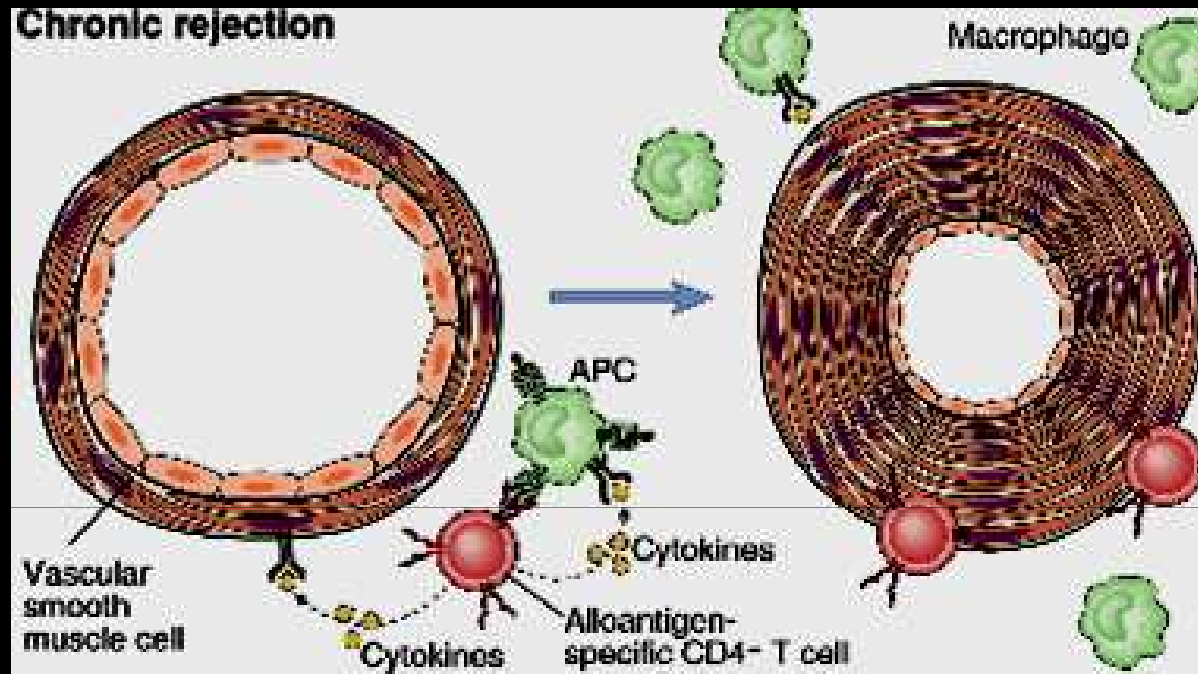
Rechazo Agudo



El rechazo se presenta de 1 semana a 3 meses post-trasplante

1. LT CD4 y CD8+ aloreactivos activados, en primer lugar, por vía directa.
2. Macrófagos.
3. Aloanticuerpos.
4. Endotelitis, daño endotelial y destrucción de células parenquimatosas, asociadas al desarrollo de una reacción inflamatoria inducida por células T CD4⁺ y T CD8⁺ y a la actividad citotóxica de las células T CD8⁺.

Rechazo Cronico (enfermedad vascular del injerto)



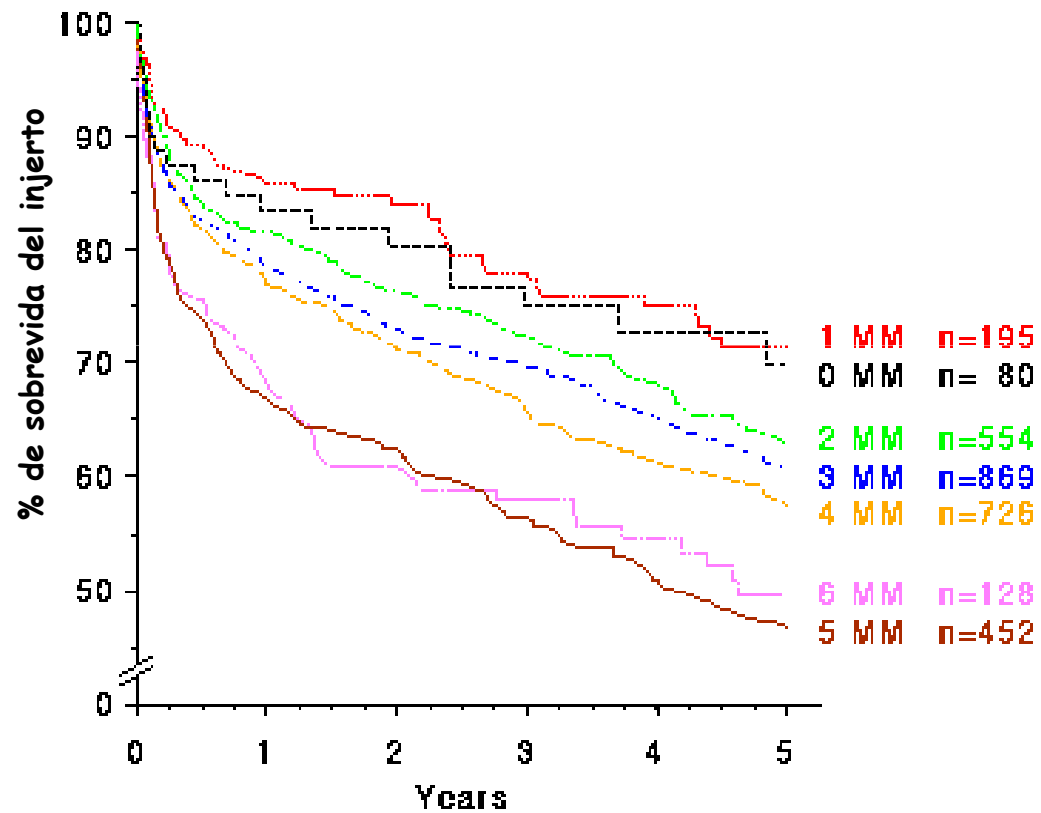
El rechazo se presenta luego de 3 meses post-trasplante

1. LT CD4 y CD8+ aloreactivos activados, en primer lugar, por vía indirecta.
2. Macrófagos: liberación de factores pro-fibróticos.
3. Aloanticuerpos.
4. Endotelitis y daño endotelial.
5. Engrosamiento de la íntima arterial por proliferación de células musculares, fibrosis concéntrica y formación de placas ateromatosas.

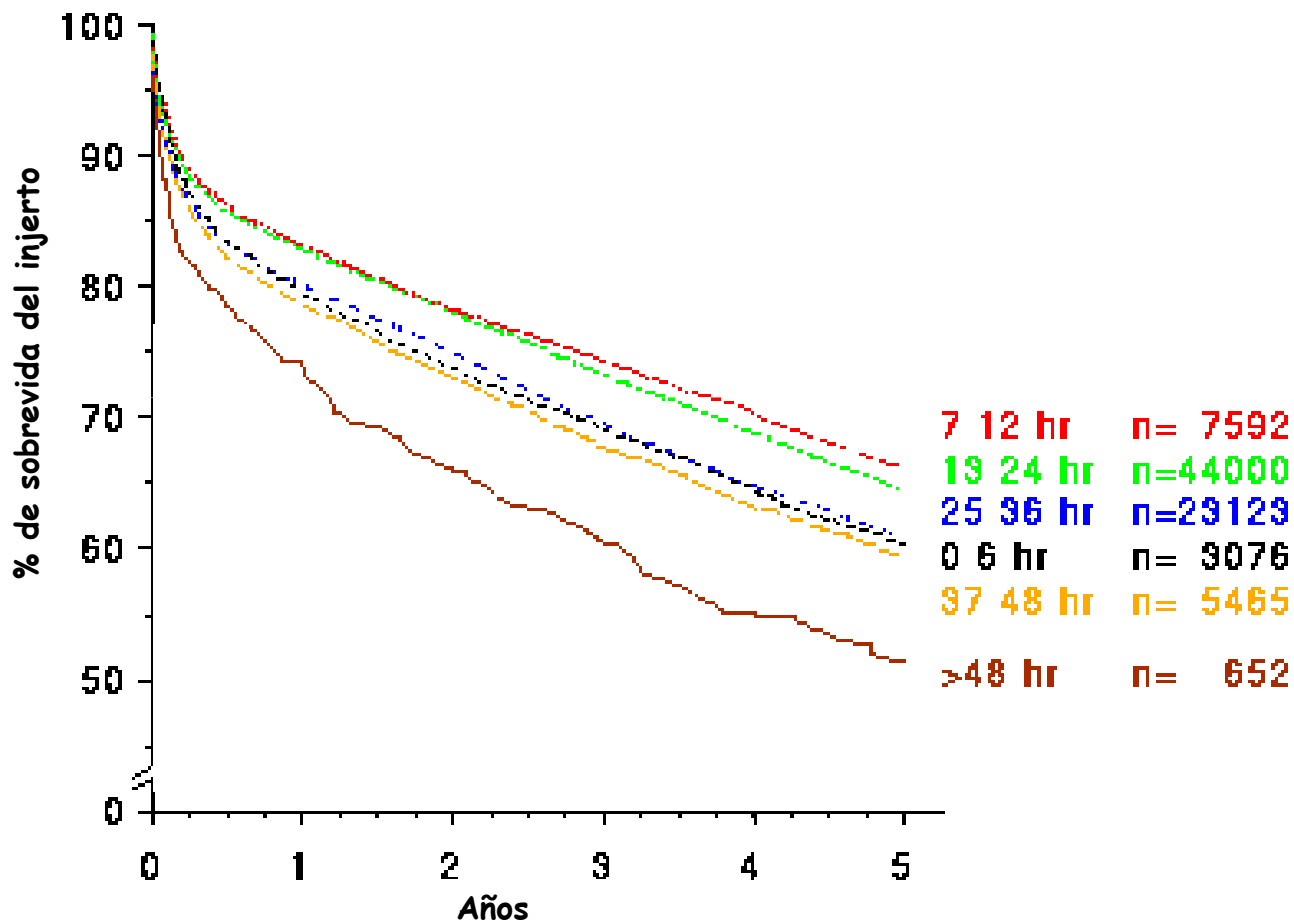
Factores que comprometen la sobrevida del órgano trasplantado

- Diferencias en los alelos del CMH de clases I y II (HLA mismatch)
- Tiempo de isquemia “caliente” y “fría”

Primer trasplante renal con dador cadavérico Disparidad en HLA-A, HLA-B y HLA-DR



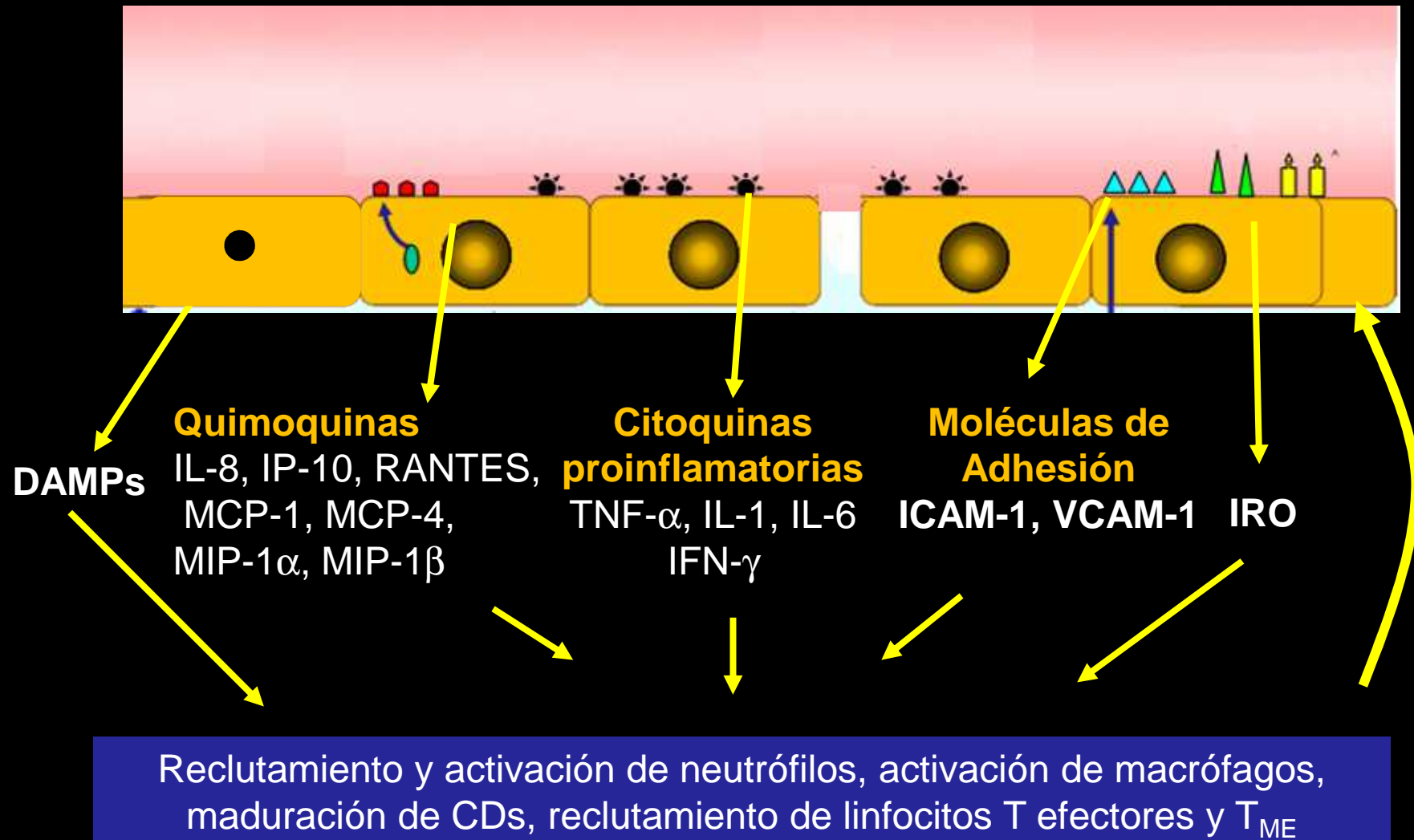
Primer trasplante renal con dador cadavérico Tiempo de isquemia fría



Daño por isquemia/reperfusión: 2 procesos

- **Isquemia:** induce la necrosis celular con la consecuente liberación de DAMPs
- **Reperfusión:** motoriza una respuesta inflamatoria orquestada, en primer lugar, por el endotelio

Endotelio activado por isquemia/reperfusión e inducción de una respuesta inflamatoria

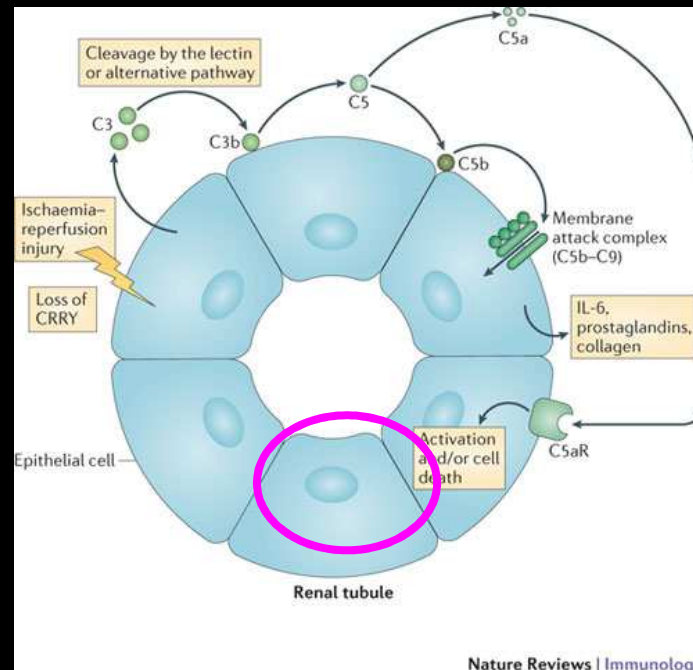


El sistema del complemento participa también en la inducción de daño tisular asociado al fenómeno de isquemia-reperfusión

Los componentes del sistema del complemento son producidos, en primer lugar, por el hígado y, en segundo lugar, por tejidos y células extrahepáticas. Su producción por el órgano trasplantado se incrementa en función del tiempo de isquemia sufrido y esta producción local juega un papel relevante en la injuria del órgano trasplantado.

Los niveles de C3 “LOCAL” aumentan en función de la duración de la isquemia fría, y tienen su pico a las 48 h post-Tx

La activación del complemento es inducida a través de la vía de las lectinas (MBL reconoce hidratos de carbono presentes en la superficie de células estresadas), en primer lugar, y la vía alternativa, en segundo lugar.



El daño tisular es inducido merced a la actividad pro-inflamatoria de C5a y a la acción citotóxica ejercida de modo directo por el CAM

La historia previa de infecciones, particularmente virales, en el paciente a trasplantar, condiciona su tendencia a rechazar el órgano trasplantado

- En un individuo sano adulto, entre el 10 y el 40% del total de células TCD8⁺ circulantes son células T de memoria reactivas frente a EBV y CMV
- Estas células T CD8⁺ de memoria muestran una importante alorreactividad: reconocen moléculas del CMH de clase I no propias
- Un fenómeno similar ocurre con las células T CD4⁺ de memoria y el reconocimiento de moléculas del CMH de clase II no propias
- Dos mecanismos han sido postulados a fin de explicar esta reactividad “cruzada”, también denominada inmunidad heteróloga: mimetismo molecular y plasticidad del TCR

Mimetismo molecular

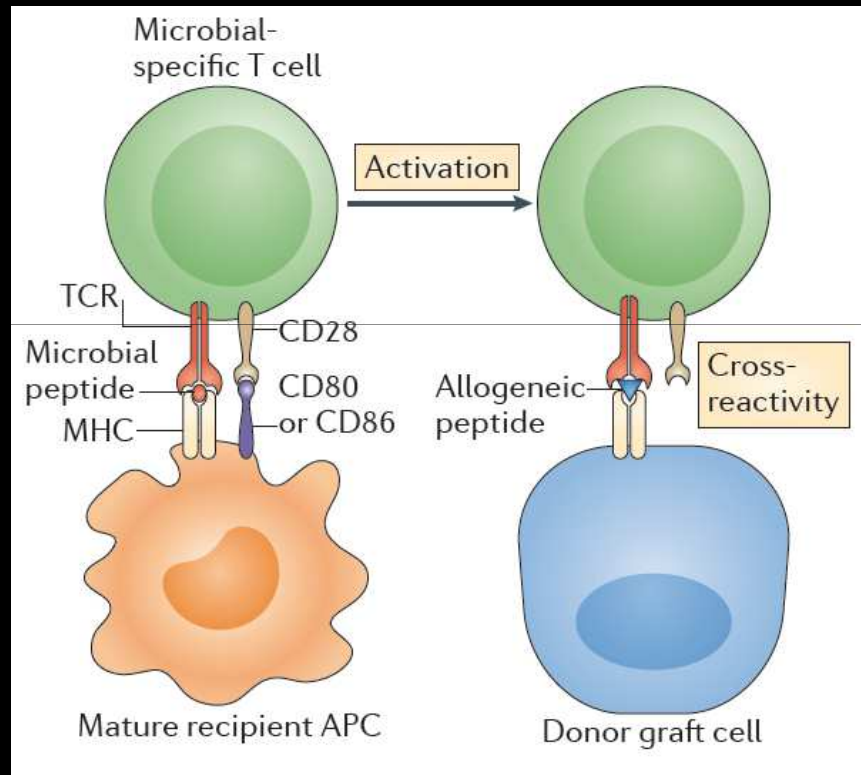


TABLE 16-3

Molecular mimicry between proteins of infectious organisms and human host proteins

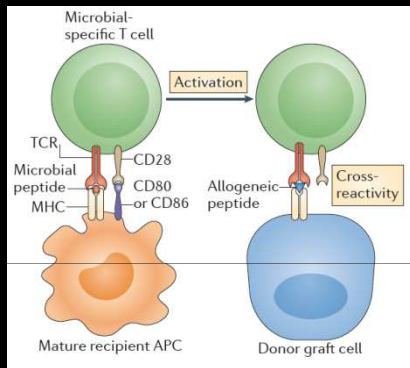
Protein*	Sequence†
Human cytomegalovirus IE2 HLA-DR molecule	79 PDP LGRPDED 60 VTELGRPDAE
Poliovirus VP2 Acetylcholine receptor	70 S T T K E S R G T T 176 T V I K E S R G T K
Papilloma virus E2 Insulin receptor	76 S L H L E S L K D S 66 V Y G L E S L K D L
Rabies virus glycoprotein Insulin receptor	147 T K E S L V I I S 764 N K E S L V I S E
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase HLA-B27 molecule	186 S R Q T D R E D E 70 K A Q T D R E D L
Adenovirus 12 E1B α -Gliadin	384 L R R G M F R P S Q C N 206 L G Q G S F R P S Q Q N
Human immunodeficiency virus p24 Human IgG constant region	160 G V E T T T P S 466 G V E T T T P S
Measles virus P3 Corticotropin	13 L E C I R A L K 18 L E C I R A C K
Measles virus P3 Myelin basic protein	31 E I S D N L G Q E 61 E I S F K L G Q E

*In each pair, the human protein is listed second. The proteins in each pair have been shown to exhibit immunologic cross-reactivity.

†Amino acids are indicated by a single-letter code. Identical residues are shown in blue. Numbers indicate amino acid position in the intact protein.

SOURCE: Adapted from M. B. A. Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.

Plasticidad del TCR



Virus specificity	Allo-antigen specificity	Virus specificity	Allo-antigen specificity	Virus specificity	Allo-antigen specificity
HLA A*0101 CMV	HLA A*1101	HLA B35 CMV	HLA DRB1*0401	HLA DRB1*0401 H. Influenzae	HLA DRB1*1301
HLA A*0201 CMV, EBV, HSV, VZV and H. Influenzae	HLA B*6401 HLA B*5501 HLA B*5701 HLA A*0205 HLA B*4402/03/04/07	HLA B7 CMV	HLA DRB1*0801	HLA DRB3*0202 EBV	HLA DRB1*0101
HLA A*0301 EBV	HLA A*3101	HLA Cw0602 CMV	HLA DRB1*0401	HLA DQB1*0601 EBV	HLA DRB1*0901
HLA B8 EBV	HLA B*4402 HLA B*4405 HLA B*5501 HLA B14 HLA B35	HLA DRB1*0101 CMV EBV	HLA DRB1*0901 HLA DRB3*0101 HLA DRB1*0404	HLA DRB1*16 CMV	HLA DRB1*0101
HLA B62 EBV	HLA B57	HLA DRB1*1001 EBV	HLA DRB1*0101	HLA DPB1*1010 EBV	HLA DRB*0102

Capacidad que tienen algunos TCR de moldear sus sitios de anclaje de tal manera de poder interactuar con distintos puntos de unión para reconocer moléculas del CMH no propias incluso con mayor afinidad respecto del complejo MHC singeneico-péptido viral que indujo su expansión

Infección por CMV asociada a una mayor tasa de rechazo

Am J Transplant. 2009 January ; 9(1): 42–53. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02457.x.

Disruption of Murine Cardiac Allograft Acceptance by Latent Cytomegalovirus

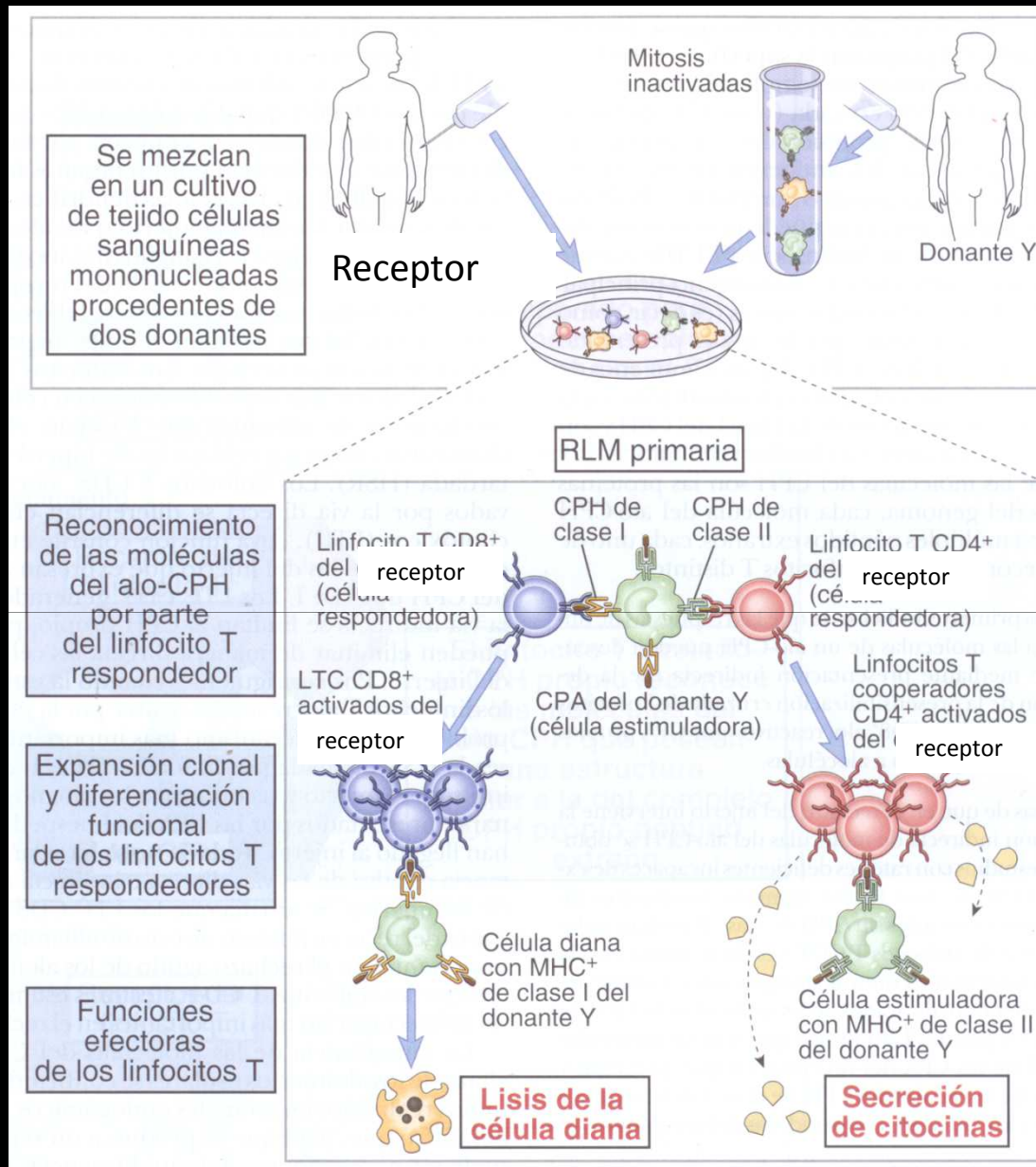
Charles H. Cook^{1,3}, Alice A. Bickerstaff¹, Jiao-Jing Wang¹, Peter D. Zimmerman¹, Meghan R. Forster¹, Tibor Nadasdy², Robert B. Colvin⁴, Gregg A. Hadley¹, and Charles G. Orosz¹

El laboratorio y la inmunología de trasplantes

Técnicas de tipificación de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA)

Objetivos:

- * Estudios de histocompatibilidad para trasplante de órganos vascularizados
- * Estudios de histocompatibilidad para trasplante de médula ósea
- * Estudios de paternidad
- * Estudios de asociación de alelos del HLA con enfermedades (susceptibilidad)
- * Estudios antropológicos para establecer posibles relaciones entre distintas poblaciones o grupos étnicos.



Cultivo mixto linfocitario (CML)

Medida de proliferación T por incorporación de ^3H -timidina

Medida de citotoxicidad por liberación de ^{51}Cr de células marcadas

Cross-match: objetivo

Determinar la presencia de anticuerpos específicos contra alelos del HLA en suero de pacientes en lista de espera para trasplante de órganos sólidos vascularizados.

Cross-match final contra panel

Se realiza para identificar cómo el suero del paciente en lista de espera para ser transplantado presenta reactividad contra los antígenos del HLA más frecuentes en la población: se elijen al azar 50 individuos, se aíslan sus linfocitos y se enfrentan al suero del receptor. Basado en este ensayo se clasifican los receptores con un índice PRA-panel reactive antibody. Cuanto más elevado es el PRA, más amplia es la gama de antígenos del HLA reconocida y más difícil le será a ese paciente conseguir un donante compatible para el trasplante.

Cross-match final contra dador

Se analizan un suero histórico del paciente (el que haya dado el PRA más alto), un suero actual (de los últimos 3 meses) y el suero pretrasplante (del día previo al trasplante). Las 3 muestras son testeadas contra los linfocitos del donante con el objeto de determinar la existencia de alorreactividad. Si se detecta alorreactividad, el trasplante no se realiza.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH o médula ósea)

TPH: objetivos

- Proveer células madre hematopoyéticas en pacientes sometidos a quimio/radioterapias mieloablativas aplicadas como tratamiento a diferentes patologías
- Generar una vigorosa respuesta inmune contra células tumorales (efecto injerto contra leucemia o GVL)

Células madre hematopoyéticas (CMH)

- Células CD34⁺CD38⁻ y negativas para la expresión de los marcadores propios a los diferentes linajes hematopoyéticos.
- Representan el 1% de las células de la médula ósea y del 0,1 al 0,01% de los leucocitos totales en sangre periférica.
- Al ser transferidas por vía parenteral se asientan en médula ósea. En el ratón, se ha demostrado que la administración de una única CMH puede originar un sistema hematopoyético completo en animales irradiados. En pacientes sometidos a quimioterapia/radioterapia mieloablativa, se ha demostrado que la administración de CMH es capaz de regenerar un sistema hematopoyético completo que incluye glóbulos rojos, plaquetas, leucocitos, macrófagos alveolares (pulmón), células de Kupffer (hígado), microglía (SNC), osteoclastos (hueso) y células de Langerhans (piel).

TPH:patologías en las que puede aplicarse

ENFERMEDADES MALIGNAS HEMATOLÓGICAS

Leucemias agudas: linfoblástica, mieloblástica
Leucemia mieloide crónica.

SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Enfermedad de Hodgkin's
Linfoma no-Hodgkin's
Mieloma Múltiple

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Anemia aplásica
Anemia de Fanconi
Hemoglobinopatías
Anemia falciforme
 β Talasemia

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de depósito de glicógeno
tipo II

INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS

Inmunodeficiencia severa combinada
Wiskott-Aldrich

TUMORES SOLIDOS

(procedimiento en evaluación)

En el mundo se realizan, anualmente, 30000 trasplantes autólogos (65% para tratamiento de mieloma múltiple y linfoma no-Hodgkin) y 15000 trasplantes alogeneicos (50% para tratamiento de leucemias agudas)

Fuente de los precursores hematopoyéticos a trasplantar

- Sangre periférica (Dadores tratados con G-CSF o GM-CSF)
- Sangre de cordón umbilical
- Médula ósea

TPH: 4 procesos críticos

- **“Engrafment”** del trasplante en el paciente receptor y generación de las diferentes progenies.
- **GVHD**: Enfermedad de injerto contra huésped. El sistema inmune trasplantado ataca los tejidos del receptor del trasplante.
- **GVL**: El sistema inmune trasplantado ataca células tumorales que no hayan sido eliminadas por el previo tratamiento quimio/radio mieloablativo.
- **Infecciones**: los pacientes trasplantados son pacientes inmunosuprimidos por lo que presentan alta incidencia de procesos infecciosos

“Engraftment” del trasplante en el paciente receptor y generación de las diferentes progenies

- Las progenies comienzan a desarrollarse rápidamente luego del trasplante. Los granulocitos alcanzan un número de $100/\text{mm}^3$ de sangre a las dos semanas post-trasplante y de $1000/\text{mm}^3$ al mes post-trasplante.
- Existen dos fuentes de células T y B en el paciente trasplantado: células maduras presentes en el trasplante y progenitores que deberán diferenciarse y madurar (ontogenia) en médula ósea (células B) y timo (células T). Luego de la pubertad el timo involuciona, por lo que en el paciente adulto receptor del trasplante suele mostrar un compromiso en su capacidad de regenerar un repertorio T adecuado, incrementando su susceptibilidad a infecciones oportunistas. Esto adquiere mayor gravedad considerando que todos los pacientes que reciben alotrasplantes son sometidos a regímenes inmunosupresores a lo largo de toda su vida.

GVHD: enfermedad de injerto contra huésped

Órganos y tejidos blanco: piel, hígado, tracto gastrointestinal.

Mecanismos efectores: linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8 citotóxicos y células NK del donante, citoquinas pro-inflamatorias.

Histopatología: infiltrados linfocitarios en tejidos afectados.

Clasificación de la GVHD

GVHD Aguda: Antes del día 100 post-TMO

Inflamación sistémica por citoquinas proinflamatorias

Rash (piel), colestasis (hígado), diarrea (tracto gastrointestinal)

GVHD Crónica: Después del día 100 post-TMO

Limitada a piel o sistémica

Piel (esclerodema), pulmón (bronquiolitis obliterativa), articulaciones, hígado (colestasis), mucosas (Lichen planus)

GVHD: enfermedad de injerto contra huésped

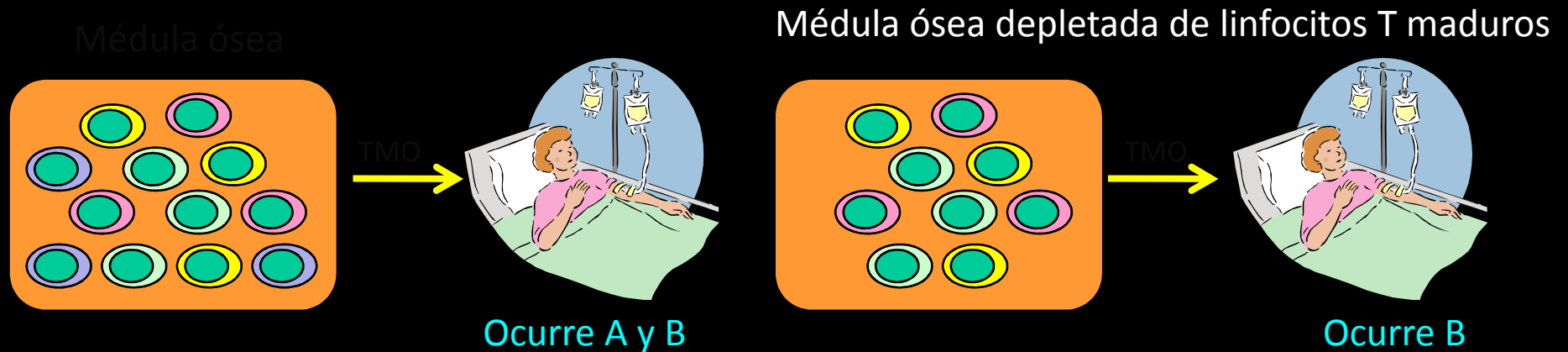
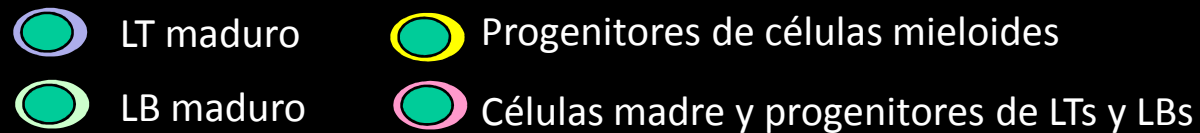
- Las células T maduras presentes en el trasplante y aquellas generadas por diferenciación de los precursores hematopoyéticos contenidos en el mismo reconocen aloantígenos (moléculas del CMH de clases I y II, y antígenos menores) en el receptor del trasplante y atacan sus tejidos.
- De acuerdo al momento de su presentación: **GVHD aguda** (antes del día 100 post-trasplante) y **GVHD crónica** (luego del día 100 post-trasplante).
- Si bien todos los tejidos expresan aloantígenos los órganos particularmente afectados son intestino, piel, hígado, pulmón, OLS y timo.
- Incidencia de GVHD agudo:
 - 30% cuando el dador y receptor del trasplante presentan los mismos alelos del CMH de clases I y II;
 - 50% cuando presentan 1 disparidad (mismatch);
 - 70% cuando presentan 2 disparidades (mismatches).

El 20-40% de los pacientes que sobreviven más de 6 meses al alotrasplante desarrollarán GVHD crónico.

GVL: injerto contra leucemia

- No todas las células leucémicas muestran una similar susceptibilidad a la quimioterapia y radioterapia. Un pequeño porcentaje de las mismas (células madre leucémicas) pueden resistir los regímenes mieloablativos produciendo recaídas (la leucemia vuelve a manifestarse) en el paciente que ha recibido quimio/radioterapia. El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogeneico permite que las células T maduras presentes o diferenciadas a partir del trasplante reconozcan aloantígenos en las células leucémicas residuales, eliminándolas. Este efecto, denominado GVL, es de crucial importancia, a fin de erradicar la leucemia en el paciente trasplantado.

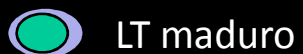
Trasplante de médula ósea y GVHD.



A) Los **linfocitos T maduros** presentes en la médula ósea del donante pueden reconocer a las células del huésped como extrañas, activarse por la vía directa de alorreconocimiento y generar células T efectoras (CD4 y CD8) secretoras de citoquinas pro-inflamatorias y citotóxicas contra células del huésped (**GVHD**) y también contra células leucémicas remanentes que sobrevivieron al condicionamiento del receptor (**GVL**).

B) Las **células madre** presentes en la médula del donante madurarán en los órganos linfoides primarios del receptor y generarán una estirpe de células T y B maduras. Aquéllas células T maduras que fueron seleccionadas negativamente por células dendríticas del timo (de origen hematopoyético) también podrán activarse por la vía directa de alorreconocimiento y generar células T efectoras (CD4 y CD8) secretoras de citoquinas proinflamatorias y citotóxicas contra células del huésped (**GVHD**) y también contra células leucémicas remanentes que sobrevivieron al condicionamiento del receptor (**GVL**).

Trasplante de médula ósea y GVHD.



LT maduro



Progenitores de células mieloides



Célula del epitelio tímico
(del receptor)



LB maduro

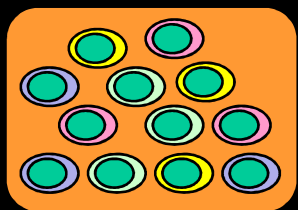


Células madre y progenitores de LTs y LBs



Célula de origen hematopoyético
(del donante)

Trasplante de médula ósea



Linfocitos T maduros: a
circulación periférica
(reconstitución
inmunológica del
paciente; **GVHD** y **GVL**
de clones allogeneicos)



Precursores de LT: TIMO. Selección + y -

Selección
negativa



Tolerancia

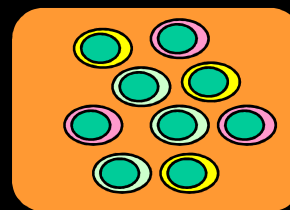
Eliminación de clones
reactivos contra Ag
del receptor del TMO



GVH

Eliminación de clones
reactivos contra Ag
del donante del TMO

Trasplante de médula ósea depleta de linfocitos T maduros



Selección
negativa



Tolerancia

Eliminación de clones
reactivos contra Ag
del receptor del TMO



GVH

Eliminación de clones
reactivos contra Ag
del donante del TMO

Infecciones en el paciente trasplantado

Todos los pacientes desarrollan granulocitopenia y fiebre durante las primeras 1-3 semanas post-trasplante.

Cultivos de sangre positivos en el 30% de los pacientes: principalmente bacterias Gram+.

Las infecciones más importantes son de etiología viral: CMV, VSR y HSV.

75% pacientes con anticuerpos anti-CMV en el período pre-trasplante muestran evidencias de reactivación de la infección.

TPH: autólogo vs. alogeneico

- **Autólogo**

- GVHD: no.
- GVL: no.
- Riesgo adicional: las células madre trasplantadas pueden contener células leucémicas viables.
- Muerte por problemas asociados al trasplante: menor a 2%.

- **Alogeneico**

- Riesgo de GVHD: sí.
- GVL: si.
- Mayor mortalidad asociada al trasplante.

Terapias inmunosupresoras convencionales:

Corticosteroides

Inhibidores de calcineurina: Ciclosporina A, FK506 (Tacrolimus)

Inhibidores de otras vías de señalización linfocitaria: rapamicina (Sirolimus)

Inhibidores de biosíntesis de purinas: Micofenolato mofetil

Suero antilinfocitario (ALS), OKT3

Problemas asociados

Inmunosupresión generalizada

Recidivas y alta incidencia de enfermedades malignas