

## Artículo de revisión

# Trasplante de progenitores hematopoyéticos, ¿es una terapia inmunológica?

Alberto Olaya Vargas,\* Oscar Pérez González\*\*

### Resumen

El efecto de la enfermedad injerto-contra-tumor que aparece después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos como parte del tratamiento de múltiples enfermedades malignas, es un claro ejemplo del poder de respuesta del aparato inmunológico para erradicar enfermedades malignas. Los avances en los conocimientos de la inmunología del injerto del trasplante medular, la inmunotolerancia y la erradicación de la enfermedad maligna son sólo algunos ejemplos del conjunto de opciones que ofrece este poderoso efecto.

**Palabras clave:** trasplante de progenitores hematopoyéticos, efecto de la enfermedad injerto-contra-tumor.

El uso de altas dosis de quimioterapia sistémica o quimioterapia y radioterapia corporal total, después de un trasplante celular alogénico hematopoyético, puede ser eficaz en muchos pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Los rangos de curación varían del 80% para pacientes con leucemia granulocítica crónica trasplantados, tratados durante la fase crónica, a sólo 15 ó 20% en los enfermos con leucemia aguda linfoblástica que rechazan la terapia convencional con quimioterapia. Independientemente de su toxicidad, el trasplante alogénico es una modalidad de tratamiento que ha mostrado su eficacia en casi 18,000 pacientes trasplantados en todo el mundo, en los últimos años.

Las consideraciones que originaron el uso del trasplante alogénico se basaron en observaciones en el laboratorio y en la clínica que mostraban que muchas hematopatías malignas resistentes al tratamiento convencional tenían una

### Abstract

The graft-versus-tumor effect occurring after allogeneic (genetically different) haematopoietic cell transplantation for treating human malignancies, represents the clearest example of the power of the human immune system to eradicate cancer. Recent advances in our understanding of the immunobiology of stem-cell engraftment, tolerance and tumor eradication are allowing clinicians to better harness this powerful effect.

**Key words:** haematopoietic cell transplantation, grift-versus-tumour effect.

respuesta prometedora al uso de terapia combinada con dosis altas de alquilantes y radioterapia corporal total; sin embargo, la gran toxicidad en la médula ósea limitaba el uso de estos agentes, pero el trasplante de progenitores celulares hematopoyéticos obtenidos de la médula ósea o de la sangre periférica apoya el uso de esta terapia mieloablativa; no obstante, uno de los hallazgos no contemplados en el objetivo inicial de este tratamiento fue que al trasplantar los productos obtenidos con progenitores hematopoyéticos, éstos no sólo inducían la recuperación hematopoyética, sino también la proliferación de células inmunológicamente competentes que producen un efecto de enfermedad injerto-contra-tumor, de manera independiente de los efectos terapéuticos secundarios a la aplicación de altas dosis de quimio y/o radioterapia.

En 1956, Barnes y sus colaboradores fueron los primeros en describir el efecto de enfermedad injerto-contra-tumor, notaron que en un grupo de ratones con leucemia la enfermedad quedó erradicada después del trasplante sin haber recibido ninguna terapia previa; sin embargo, en los ratones que recibieron trasplante hematopoyético de hermanos gemelos esto no sucedió.<sup>1</sup> Las primeras pruebas clínicas de este efecto se obtuvieron de los estudios que informaron sobre los pacientes que cursaban con enfermedad injerto-contra-huésped aguda, el índice de recaída era mu-

\* Oncólogo pediatra, Coordinador del Programa de Progenitores Hematopoyéticos, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Oncólogo pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Alberto Olaya Vargas. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, CP 04530, México, DF.

Recibido: abril, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicas.com.mx](http://www.revistasmedicas.com.mx)

cho menor que en los enfermos que no la sufrían.<sup>2,3</sup> En algunos estudios en los que se practicaba depleción selectiva de linfocitos CD4 y CD8, con la finalidad de evitar la enfermedad injerto-contra-huésped aguda grave, se observó que después del trasplante no se desarrollaba, pero el índice de recaída se incrementaba de manera importante.<sup>4</sup> La verificación clínica de este efecto se dio cuando se empezó a utilizar la infusión de linfocitos del donador en los pacientes con leucemia granulocítica crónica con recaída posterior a un trasplante hematopoyético. En estos estudios se demostró que la supervivencia de los pacientes que cursaban con enfermedad injerto-contra-huésped después de la infusión de linfocitos era mayor que la de quienes no la habían sufrido y que, además, se lograba una remisión completa en muchos casos.<sup>5</sup> En la actualidad es tan importante la prueba de la enfermedad injerto-contra-tumor que existen múltiples estudios que pretenden conocer la eficacia del trasplante, no como la oportunidad para rescatar a los pacientes que recibieron dosis mieloablativas de quimioterapia, sino como una verdadera inmunoterapia que busca tener múltiples aplicaciones, no sólo en el campo de las neoplasias hematológicas.

Para el oncólogo, el campo para explorar el papel de la enfermedad injerto-contra-tumor en tumores sólidos es nuevo.

### **Histocompatibilidad y trasplante**

El trasplante hematopoyético alogénico se acompaña de una reacción inmunológica recíproca del injerto hacia el nuevo recipiente y del recipiente hacia el injerto. El sistema de antígenos leucocitarios humanos, como parte del complejo de histocompatibilidad mayor, es decisivo en la evolución de esta reacción.<sup>6</sup> Se localiza en el cromosoma 6 y lo constituyen 4 mega bases con más de 200 genes. En el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos, los genes que más participan son los HLA-A, HLA-B y HLA-C, que tradicionalmente se conocen como genes clase I, y los DRB1, DQ1 y DPB1, conocidos como los genes clase II. Los genes clase I se expresan prácticamente en todas las células nucleadas, mientras que la expresión de los genes clase II se restringe sólo a las células del sistema inmunológico, estos genes se distinguen por ser sumamente polimorfos. En la actualidad se describen cerca de 125 alelos para los HLA-A, 260 para los genes HLA-B, alrededor de 75 para los HLA-C; mientras que para los genes HLA-DR1 se describen 225 alelos diferentes y 40 para los genes HLA-DQB1.<sup>7</sup>

Las moléculas del sistema de antígenos leucocitarios humanos funcionan principalmente en la activación de los

linfocitos T y de ellas depende cómo se presentan las moléculas unidas a este sistema a los mismos linfocitos T. Las moléculas HLA clase I presentan péptidos preferentemente a los linfocitos CD8, mientras que los linfocitos CD4 básicamente reconocen péptidos presentados por los HLA clase II.<sup>8,9</sup> Las mismas moléculas de HLA se encargan de presentar a los linfocitos T las moléculas de HLA cuando se reconocen como ajenas, sobre todo cuando la histocompatibilidad entre el donador y el receptor no es idéntica; en este caso la incompatibilidad entre ambos sistemas de HLA establece una respuesta vigorosa similar a la que pudiera despertar cualquier agresor externo (virus) aplicado a proteínas endógenas. Durante la maduración normal del sistema inmunológico aparece tolerancia a las propias proteínas. Sin embargo, en el contexto del trasplante de órganos, el polimorfismo de estas proteínas endógenas sirve de base para los antígenos menores de histocompatibilidad y establece las bases inmunológicas de los trasplantes de donadores no idénticos o parcialmente histocompatibles.<sup>10</sup>

La inmunidad no idéntica entre el donador y el receptor tiene tres aplicaciones en el uso del trasplante hematopoyético alogénico, como una inmunoterapia. Primero, una vez realizado el trasplante, el injerto puede establecer un ataque inmunológico en contra del receptor; posteriormente, el injerto establece una reacción en contra de las células tumorales para lo que se necesita que el injerto se sostenga por un tiempo prolongado. En segundo lugar, el injerto puede establecer una respuesta en contra de los tejidos normales del receptor, lo que puede resultar en evolución de la enfermedad injerto-contra-huésped de un grado mortal; por esto las aplicaciones del trasplante hematopoyético alogénico deben tener un rango amplio de seguridad, por esto la reacción debe controlarse. Por último, la enfermedad injerto-contra-tumor se correlaciona con la evolución de la enfermedad injerto-contra-huésped. Sin embargo, la última debe controlarse y la primera debe aprovecharse bien, así como establecer estrategias para separar y entender ambos fenómenos.

### **Injerto medular y trasplante no mieloablativo**

En estudios realizados durante más de tres décadas, en los que se han utilizado donadores parcialmente histocompatibles, y que han requerido una inmunosupresión importante para evitar el efecto citotóxico de los linfocitos T del donador,<sup>11</sup> el éxito del trasplante se basa en la erradicación de la línea

celular maligna y en evitar la respuesta inmunológica del receptor en contra del trasplante medular; para ambos fines se ha optado por usar esquemas de quimioterapia a dosis mieloablativas, lo que trae como consecuencia múltiples efectos secundarios que por sí solos ponen en riesgo la vida del paciente, y son precisamente estos efectos secundarios los que limitan la aplicación del trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes muy pequeños (menores de un año), de edad avanzada (mayores de 65 años) y en los enfermos con daño orgánico extramedular. Las dosis mieloablativas retrasan el periodo de recuperación medular e incrementan el riesgo de procesos infecciosos; por si esto fuera poco, las dosis mieloablativas de quimioterapia entorpecen la evolución de la enfermedad injerto-contra-tumor en el caso de un trasplante exitoso.

Con el desarrollo de agentes quimioterapéuticos más específicos para lograr una mejor inmunosupresión, como la fludarabina, y el incremento de la participación de la enfermedad injerto-contra-tumor, la tendencia actual de los investigadores es explorar el uso de regímenes poco intensos o no mieloablativos; por ejemplo, con el uso de fludarabina con dosis intermedias de melfalan o busulfan los resultados demuestran que las curvas de supervivencia libre de episodios son muy similares a las obtenidas en estudios en los que se utilizaron dosis mieloablativas, con la gran diferencia de que el grupo de trasplante no mieloablativo no cursa con toxicidad mortal grado 4, que por sí sola pone en riesgo la vida del paciente.<sup>12,14,15</sup>

Los resultados iniciales de los estudios que incluyeron enfermos que no eran susceptibles de recibir trasplantes por la edad o disfunción orgánica con algún padecimiento hematológico maligno, mostraron que 57% de los pacientes recibieron terapia y trasplante de manera ambulatoria, cuando se requirió hospitalización no excedió de una semana en comparación con los pacientes que recibieron un trasplante convencional, quienes estuvieron hospitalizados durante más de un mes. Las muertes relacionadas con la terapia fueron: para el primer grupo de 4.5%, sustancialmente menor al 15 a 20% de los enfermos que recibieron un trasplante convencional. Del 66% de los pacientes que tuvieron enfermedad medible antes del trasplante, después del mismo, la respuesta fue completa con este tratamiento. La respuesta se observó prácticamente en todas las categorías de enfermedades hematológicas, sin embargo, su mejor efecto y el más duradero se percibió en las hematopatías malignas de baja velocidad de replicación, como la leucemia granulocítica

crónica, la leucemia linfocítica crónica y el linfoma nodular. Sin embargo, la aplicación del trasplante no mieloablativo parece tener resultados muy limitados en las neoplasias hematológicas de alta velocidad de replicación, como la leucemia aguda linfoblástica y la LANA; esto se basa en la lógica de la cinética celular de este tipo de leucemias, las cuales, en algunos casos, tienen un tiempo de generación celular de 24 horas, lo que les permite una recuperación en mucho menor tiempo que a las células hematopoyéticas trasplantadas, lo que ocasionará la recaída de la enfermedad de base.<sup>16,17</sup>

Sin embargo, una de las líneas de investigación en la que el trasplante no mieloablativo tiende a consolidarse es en los enfermos con padecimientos no hemato-oncológicos en los que no hay competencia con células de cinética celular acelerada, este grupo de pacientes, como los grupos con inmunodeficiencias graves, las enfermedades por atesoramiento o defectos enzimáticos, como el caso de la adrenoleucodistrofia, son el grupo de investigación de enfermos ideales para esta modalidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos con dosis no mieloablativas.

Una de las líneas de investigación recientes y atractivas es la exploración de la eficacia de la enfermedad injerto-contra-tumor en pacientes con neoplasias malignas sólidas. El concepto tradicional de trasplante en estas enfermedades se limitaba a utilizar a los progenitores hematopoyéticos autólogos, como un soporte que permitía dosis mieloablativas de quimioterapia; sin embargo, existen algunos estudios en los que se ha explorado el uso del trasplante alogénico tratando de que evolucione a enfermedad injerto-contra-tumor, como lo plantean Childs y sus colaboradores que informaron de una serie de 19 pacientes con sarcoma renal metastático resistentes a la terapia convencional. Estos enfermos recibieron dosis no mieloablativas de quimioterapia y trasplante alogénico con buena respuesta en 10 pacientes, quienes han sobrevivido durante 10 años. Las neoplasias pediátricas, tumores como neuroblastoma o retinoblastoma, con pruebas de susceptibilidad a la terapia inmunológica parecen ser modelos ideales para la investigación de la paliación de esta modalidad terapéutica en tumores sólidos propios de la infancia.<sup>18</sup>

### **Inducción a la inmunotolerancia**

En gran medida, el éxito del trasplante depende de la histocompatibilidad entre los antígenos leucocitarios humanos que compartan el donador y el receptor. Antes de

la década de 1980, los trasplantes hematopoyéticos se limitaban de manera exclusiva a los pacientes que contaran con un donador relacionado 100% histocompatible; sin embargo, la falta de donadores ha promovido el establecimiento de cientos de bancos de donadores, de tal forma que en la actualidad existen en el mundo 6.5 millones de personas sanas muy bien tipificadas para antígenos leucocitarios humanos y que son donadoras voluntarias potenciales para realizar trasplantes de donadores no relacionados, de tal manera que cerca de 50% de los trasplantes alogénicos son de donadores no relacionados.<sup>19,20</sup>

La alta incidencia de enfermedad injerto-contra-huésped en receptores de donadores no relacionados está determinada por el reconocimiento de las moléculas no compatibles de los antígenos leucocitarios humanos o el grado de heterogeneidad en los antígenos de histocompatibilidad menor. Hasta 1998, la tipificación de antígenos leucocitarios humanos se realizó mediante métodos de serología que no tenían la capacidad de identificar las diferencias entre un antígeno leucocitario humano y otro. Hasta hace poco tiempo, con el advenimiento de las nuevas técnicas de la biología molecular y mediante la secuenciación directa de bases, se logró establecer 30% más de alelos desconocidos, lo que significa que hasta antes de esta época muchos de los trasplantes realizados con donadores 100% histocompatibles por técnicas serológicas, realmente no lo eran. ¿Por qué mecanismo estos receptores no evolucionaron a enfermedad de injerto-contra-huésped mortal?<sup>21,22</sup>

El grado de histocompatibilidad de los antígenos clase I se asocia con el incremento en la incidencia de la reacción del injerto. Esto no tiene un impacto directo en el desarrollo de la enfermedad injerto-contra-huésped, mientras que la falta de histocompatibilidad entre los antígenos clase II sí se relaciona de manera directa con el incremento de la frecuencia de la enfermedad injerto-contra-huésped y carece de efecto de la reacción del injerto.<sup>19,23</sup> La supervivencia global fue significativamente menor para los pacientes que recibieron trasplante de un donador con múltiples antígenos clase I no idénticos, así como aquellos con diferencias en los antígenos clase I o clase II. La cantidad de alelos compatibles repercute directamente en la supervivencia. La histocompatibilidad total no es posible para todos los individuos susceptibles de trasplante, por lo que en ocasiones es permisible un trasplante no idéntico con los riesgos que esto implica.

En la última década se ha realizado un número sustancial de estudios enfocados a la depleción selectiva de linfocitos

T de la médula obtenida del donador, para evitar la enfermedad injerto-contra-huésped,<sup>23</sup> para lo que se ha desarrollado una gran cantidad de técnicas de remoción de linfocitos T del donador. El primer grupo de estas técnicas se caracteriza por el uso de anticuerpos (lisis mediada por complemento, inmunotoxinas y anticuerpos unidos a esferas electromagnéticas) y el segundo grupo, a través de medios físicos (aglutinación de lecitina, citometría de flujo y gradiente de fracciones de albúmina). Los estudios clínicos que utilizan estas técnicas han demostrado una evidente eficacia en la citoreducción de linfocitos T en un rango de eficacia entre 35 y 90% de selección positiva; sin embargo, la depleción selectiva de linfocitos T provoca en los pacientes trasplantados incremento de infecciones graves e, incluso, mortales, una alta incidencia de falla del injerto, sobre todo en los pacientes que no se inmunosuprimieron de manera intensa y una alta frecuencia de recaída en el caso de enfermedades hematológicas.

El aumento de las complicaciones infecciosas se registra en diferentes estudios que muestran una cantidad pequeña de linfocitos CD4 y CD8 después de los primeros tres meses posteriores al trasplante hematopoyético, durante este periodo la inmunidad celular depende de los linfocitos T transfundidos junto con las células progenitoras.<sup>24</sup> El incremento del riesgo de falla del injerto en los trasplantes con depleción selectiva de linfocitos T quizá refleja la poca participación de los linfocitos T del donador en la erradicación de las células residuales inmunológicamente competentes del receptor, que supervivieron a la terapia mielosupresiva, las que a su vez se encargan de evitar el injerto de las células trasplantadas. La elevación del riesgo de recaída de leucemia después de la depleción de linfocitos T destaca su importancia en la erradicación de las células malignas. El impacto de la depleción selectiva de linfocitos T en la reacción del injerto está sujeto a varios factores, como la intensidad del régimen preparatorio, por lo que se recomienda el uso de dosis adicionales de quimioterapia y de gammaglobulina antitímocito.<sup>25</sup> Los riesgos de recaída o infección pueden evitarse con la administración de dosis bajas de IL-2, para lo que en la actualidad se realizan múltiples estudios.<sup>26,27</sup>

### **Diferencia entre el efecto antitumoral y la reacción en contra del huésped**

En el tratamiento de neoplasias hematológicas la terapia con células progenitoras hematopoyéticas tiene gran importancia debido a la reacción injerto-contra-tumor.

Algunos ensayos clínicos, como el de Riddell y sus colaboradores,<sup>28</sup> han demostrado que las células T modificadas *in vitro* para el desarrollo de inmunidad específica contra Citomegalovirus, virus Epstein-Barr, VIH o antígenos de melanoma tienen actividad *in vivo* posterior al trasplante. De acuerdo con este mecanismo, el reto en este momento es la identificación de antígenos antitumorales que puedan diferenciar entre la reacción del injerto en contra del huésped y en contra del tumor. En la actualidad, se estudian dos categorías de antígenos que servirán como blanco para la terapia de células T (antígenos polimórficos de histocompatibilidad menor y antígenos asociados con el fenotipo maligno). Como se mencionó, la reacción injerto contra tumor puede suceder en ausencia de una reacción injerto-contra-huésped, lo que implica la existencia de un subtipo de antígenos de histocompatibilidad menor que se expresa en las células leucémicas y que son reconocidos por las células T del donador, pero que no se expresan en tejidos no hematopoyéticos susceptibles a una reacción injerto-contra-huésped.

Con el uso de técnicas de biología molecular y cultivo celular se ha identificado un número importante de antígenos de histocompatibilidad menor, que pudieran servir como objetivo en la terapia con células T.<sup>29-33</sup> En reportes preliminares se establece la inocuidad de la administración de una clona de células T específica contra ciertos antígenos de histocompatibilidad menor en pacientes con leucemia durante una recaída posterior al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.<sup>30</sup>

La identificación de los antígenos asociados con el fenotipo maligno también puede servir como blanco de la terapia con células T en un contexto más amplio que el del trasplante alogénico. Los antígenos susceptibles se clasifican en: 1) mutacionales, como Bcr/Abl, que son tumor-específicos;<sup>30</sup> virales, como el virus del papiloma humano relacionado con el cáncer cérvico-uterino;<sup>30</sup> tejido-específicos, como el antígeno prostático específico en el cáncer de próstata, en el que se permite la destrucción de tejido sano;<sup>32</sup> antígenos de células germinales, como el vinculado con el melanoma que se expresa en adultos exclusivamente en los testículos;<sup>33</sup> autoproteínas con sobre expresión que se reconocen por el alto nivel con que se presentan. La inmunogenicidad de estos antígenos se ve influida por muchos factores, como el grado de expresión de la proteína, la secuencia peptídica resultante de procesos intracelulares y la capacidad de que estos péptidos sean

presentados por moléculas clase I. Asimismo, la respuesta del huésped es tan variable que puede ser nula o suficiente para destruir selectivamente las células blanco. Se están estudiando dos proteínas que han demostrado inducir una respuesta de células CD8+, la proteinasa 3 (PR3) y la proteína WT1 del tumor de Wilms.<sup>34</sup>

La PR3 es una proteinasa de serina neutral con expresión restringida al estadio promielocítico de la diferenciación mieloide, que no se detecta en células normales pero sí en progenitores leucémicos, en especial en leucemia mieloide crónica. La PR3 puede inducir una respuesta de linfocitos CD8+ para lisar de manera selectiva las células leucémicas sin dañar las células sanas en la médula ósea.<sup>35</sup>

La proteína WT1 tiene una tasa de expresión 10 a 100 veces mayor en muchas células leucémicas que en células CD34+ normales, lo que resulta en la capacidad de destrucción de células leucémicas sin dañar otras células CD43+ normales.

El éxito de la terapia con células T tiene implicaciones importantes para el desarrollo de estrategias alternativas, en especial para vacunas.

#### REFERENCIAS

1. Barnes DWH, Corp MJ, Louit JE, Neal FE. Treatment of murine leukemia with X-rays and homologous bone marrow. Preliminary communication. *Br Med J* 1956;2:626-7.
2. Weiden PL, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300:1068-73.
3. Weiden PL, Sullivan KL, Flournoy N, Storch R, Thomas ED, The Seattle Marrow Transplant Team. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-33.
4. Horowitz MM, et al. Graft-versus-leukemia reaction after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-62.
5. Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood* 1995;86:2041-50.
6. Klein J, Sato A. The HLA system. *N Engl J Med* 2000;343:702-9, 782-786.
7. Bodmer JG, et al. Nomenclature for factor of the HLA system 1998. *Tissue Antigens* 1996;53:407-46.
8. Doyle C, Strominger JL. Interaction between CD4 and class II MHC molecules mediates cell adhesion. *Nature* 1987;330:256-9.
9. Norematt AM, Salter RD, Parham P, Engelhard VH, Litman DR. Cell-cell adhesion mediated by CD8 and MHC class I molecules. *Nature* 1988;336:79-81.
10. Parham P. Deconstructing the MHC. *Nature* 1992;360:300-1.
11. Storb R, et al. Marrow graft between DL-A-matched canine

- littermates. Transplantation 1973;15:92-100.
12. Klouri IF, *et al.* Trasplant-lite. Induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. J Clin Oncol 1998;16:2817-24.
  13. Slavin S, Nagler A, Aker M, Shapira M, Or R. In: Giralt S, Slavin S, editors. New Frontier in Cancer Therapy. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation. Oxford: Darwin Scientific Publishing, 2000;pp:83-91.
  14. Giralt S, *et al.* Melphalam and purine analog containing preparative regimens reduced intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. Blood 200;197:633-7.
  15. Storb R, Yu,C, Mcweney P. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hematopoietic cell transplantation. 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Blackwell Science, 1999;pp:287-95.
  16. McSweeney PA, *et al.* Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood (en prensa).
  17. Sandmaier BM, *et al.* Nonmyeloablative conditioning for HLA identical related allografts for hematologic malignancies. Blood 2000;96:479a.
  18. Childs R, *et al.* Repression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. N Engl J Med 2000;343:750-8.
  19. Nash RA, *et al.* Acute graft-versus-host disease analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. Blood 1992;80:1838-45.
  20. Sullivan KM. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, editors. Bone marrow transplantation. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994;pp:339-62.
  21. Petersdorf EW, *et al.* Optimizing outcome after marrow transplantation by comparative matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient. Blood 1998;92:3515-20.
  22. Peterdof EW, *et al.* Association of HLA-C disparity with graft failure after marrow transplantation for unrelated donors. Blood 1997;89:1818-23.
  23. Kerman NA. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, editors. Bone marrow transplantation. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1994;pp:124-35.
  24. Storec J, Storb R. T cell reconstitution after stem cell transplantation. By which organ? Lancet 2000;355:1843-4.
  25. Papadopoulus EB, *et al.* T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation as postremisson therapy for acute myelogenous leukemia: freedom for relapse in the absence of graft-versus-host disease. Blood 1998;91:1083-90.
  26. Soifer RJ, Murray C, Gonin R, Ritz J. Effect of low dose Interleukin-2 on disease relapses after T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1994;84:964-71.
  27. Champlin R, *et al.* Selective depletion of CD8+ T lymphocytes for prevention of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Blood 1990;76:418-423.
  28. Riddell SR, *et al.* Restoration of viral immunity in immunodeficient humans by the adoptive transfer of T cell clones. Science 1992;257:238-41.
  29. Goulmy E. Human minor histocompatibility antigens: new concepts for marrow transplantation and adoptive immunotherapy. Immunol Rev 1997;157:125-40.
  30. Den Haan JM, *et al.* The minor histocompatibility antigen HA-1: a diallelic gene with a single amino acid polymorphism. Science 1998;279:1054-7.
  31. Mutis T, *et al.* Feasibility of immunotherapy of relapsed leukemia with *ex vivo*-generated cytotoxic T lymphocytes specific for hematopoietic system restricted minor histocompatibility antigens. Blood 1999;93:2336-41.
  32. Warren EH, Greenberg PD, Riddell SR. Cytotoxic T-lymphocyte-defined human minor histocompatibility antigens with a restricted tissue distribution. Blood 1998;91:2197-207.
  33. Warren EH, Gavin M, Greenberg PD, Riddell SR. Minor histocompatibility antigens as targets for T-cell therapy after bone marrow transplantation. Curr Opin Hematol 1998;5:429-33.
  34. Molldrem JJ, *et al.* Evidence that specific T lymphocytes may participate in the elimination of chronic myelogenous leukemia. Nature Med 2000;6:1018-23.
  35. Gao L, *et al.* Selective elimination of leukemic CD34+ progenitor cells by cytotoxic T lymphocytes specific for WT1. Blood 2000;95:2198-203.