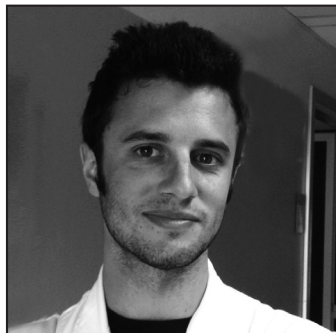


## CELLULE MESENCHIMALI AUTOLOGHE PER LA TERAPIA DI INDUZIONE: IL TRAPIANTO VA SEMPRE MEGLIO!



### Dr. Edoardo La Porta

U.O. di Nefrologia e Dialisi  
Fondazione IRCCS S. Maugeri  
Pavia  
e-mail: eddiholden@gmail.com

La terapia di induzione è cruciale nel garantire un'efficace immunosoppressione e prolungare il tempo di sopravvivenza del trapianto perché impedisce una precoce attivazione del sistema immunitario. Ovviamente il "nodo gordiano" della terapia di induzione è garantire una efficace immunosoppressione e minimizzare la tossicità e le complicanze degli immunosoppressori. L'introduzione di farmaci come timoglobuline, alemtuzumab e basiliximab ha contribuito a ridurre gli episodi di rigetto acuto e allo stesso tempo ha migliorato la ripresa della funzionalità renale nel post-trapianto, ma è associata

ad importante tossicità, riattivazione di CMV e aumentata incidenza di disordini linfoproliferativi (1).

Nella spasmodica ricerca di molecole con minori effetti avversi, J. Tan et al. (2) si sono focalizzati sulle cellule staminali mesenchimali autologhe (MSC) che hanno dimostrato, *in vitro*, particolari effetti immunomodulatori e antiproliferativi per linfociti T e *in vivo* notevole efficacia nel trattamento della graft-versus-host disease in assenza di gravi effetti collaterali (3,4).

L'obiettivo di questo studio randomizzato, controllato, pubblicato recentemente sul *Journal of American Medical Association*, è stato comparare dal punto di vista del rischio-beneficio la terapia di induzione con MSC e basiliximab nel trapianto da donatore vivente. 159 pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: gruppo A trattato con MSC più dose standard di inibitori delle calcineurine (ciclosporina o tacrolimus-CNI); gruppo B trattato con MSC e dosi ridotte di CNI, 80% della dose standard; gruppo C, controllo, trattato con basiliximab e dose standard di CNI.

Ogni paziente del gruppo A e B ha ricevuto un'infusione di MSC (1-2 x10<sup>6</sup>/kg di peso corporeo) durante e a 2 settimane dal trapianto; nel gruppo controllo ogni paziente ha ricevuto 20 mg di basiliximab entro 2 ore e a 4 giorni dal trapianto; il dosaggio di micofenolato mofetile e steroidi era invece paragonabile nei tre gruppi.

Gli outcome primari erano l'incidenza di rigetti acuti, confermati biopsicamente e la stima del GFR nel primo anno utilizzando la formula MDRD. Outcome secondari invece erano la sopravvivenza del paziente e del trapianto ad 1 anno e l'incidenza di eventi avversi (incluse le infezioni opportunistiche).

Durante tutto il primo anno il GFR del gruppo standard CNI+MSC era stabilmente più alto rispetto al gruppo controllo ed entrambi i gruppi trattati con MSC presentavano un miglioramento della funzione renale più rapido nel primo mese rispetto al gruppo controllo. L'incidenza dei rigetti acuti era significativamente ridotta a sei mesi nei pazienti trattati con MSC (7.5% e 7.7% rispettivamente dosi standard e ridotte di CNI) rispetto al gruppo controllo (21.6%). 4 pazienti del gruppo controllo presentavano un rigetto acuto steroide-resistente e necessitavano di ATG, mentre nessun caso di steroide-resistenza si verificava nei due gruppi MSC. I rigetti del gruppo controllo mostravano inoltre una maggiore gravità delle lesioni secondo la classificazione di BANFF. Gli eventi avversi erano significativamente minori nei gruppi trattati con MSC. In particolare il gruppo trattato con il dosaggio più basso di CNI presentava un numero significativamente minore di infezioni opportunistiche.

Quindi i pazienti trattati con MSC presentavano una migliore immunosoppressione con minore incidenza di rigetti acuti associata ad una migliore ripresa funzionale del graft, entrambi fattori che migliorano gli outcome a lungo termine. Questo si associava ad un numero minore di infezioni opportunistiche e ad una funzione renale migliore ad 1 anno.

Risultati senz'altro molto promettenti anche se è necessario un *follow-up* più lungo per valutare se le cellule mesenchimali siano in grado di migliorare la sopravvivenza a lungo termine del trapianto, un target non ancora raggiunto da tutti gli altri farmaci entrati recentemente nella pratica clinica. Un possibile vantaggio futuro nell'utilizzo di MSC potrebbe essere la possibilità di diminuire ulteriormente la dose di CNI con riduzione dell'effetto nefrotossico senza rischio di un'aumentata incidenza di rigetto acuto (5).

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J transplant* 2002; 2: 48-56.
2. Tan J, Wu W, Xu X et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 1169-77.
3. Batholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* and prolong skin graft survival *in vivo*. *Exp Hematol* 2002; 30: 42-8.
4. Le Blanc K, Frasson F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371: 1579-86.
5. Esposito C, Grosjean F, Torreggiani M. et al. Sirolimus prevents short-term renal changes induced by ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Nephrol* 2011; 33: 239-49.