

Tendências / Trends

Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabetes melito do tipo I *Autologous hematopoietic stem cell transplantation in type I diabetes mellitus*

Júlio C. Voltarelli

Transplantes autólogos de células-tronco hematopoéticas (TACTH) para doenças auto-imunes (DAI) graves e refratárias à terapia convencional têm sido realizados desde 1996, principalmente dirigidos a doenças reumáticas e neurológicas, com resultados encorajadores. De modo geral, dois terços dos pacientes alcançam remissão duradoura da doença auto-imune, embora a morbimortalidade relacionada ao transplante ou à recidiva e progressão da DAI ainda constituam problemas significativos. Baseados nesses resultados e no efeito benéfico da imunossupressão moderada na evolução do diabetes melito do tipo I (DM-I), iniciamos, em dezembro de 2003, um protocolo clínico de TACTH para esta doença, em cooperação com a Universidade Northwestern de Chicago, da Universidade de Miami e do National Institutes of Health. Pacientes com DM-I abaixo de 35 anos, diagnosticados há menos de seis semanas ou na fase assintomática ("lua-de-mel") da doença têm suas CTH mobilizadas com ciclofosfamida (2 g/m²) e G-CSF, coletadas do sangue periférico e criopreservadas. Após o condicionamento com ciclofosfamida (200 mg/kg) e globulina antitimocitária de coelho (4,5 mg/kg) e a infusão das CTH autólogas, os pacientes são seguidos por cinco anos em relação aos aspectos clínicos, endocrinológicos e imunológicos do diabetes. Este estudo clínico poderá representar uma importante contribuição científica do transplante de medula óssea brasileiro à moderna era de terapia celular de doenças inflamatórias e degenerativas. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(1):43-45.

Palavras-chave: Diabetes melito insulino-dependente; transplante de células-tronco hematopoéticas; transplante autólogo; doenças auto-imunes.

Desde 1996, vêm sendo realizados em várias partes do mundo transplantes de células-tronco hematopoéticas (TCTH) para doenças auto-imunes (DAI) graves e refratárias ao tratamento convencional, com resultados encorajadores. Em sua grande maioria, são transplantes autólogos, com regimes de condicionamento imunoablativos, mas não-mieloablativos, para doenças neurológicas, como a esclerose múltipla ou para doenças reumáticas, como o lúpus sistêmico, a artrite reumatóide ou a esclerose sistêmica. De modo geral, dois terços dos pacientes obtêm remissão prolongada ou estabilização da DAI, com uma mortalidade entre 1,5 e 27%, dependendo da na-

tureza e estágio da doença de base.¹ Mais de 500 desses transplantes estão registrados no banco de dados do EBMT/EULAR na Basileia¹ e cerca de 150 foram realizados na Northwestern University, em Chicago-EUA e em outros centros norte-americanos.² Entre os países em desenvolvimento, apenas o Brasil e a China possuem programas ativos de TCTH para DAI,³ tendo sido realizado em nosso país um dos primeiros desses transplantes, em 1996⁴ e, a partir de 2001, mais de vinte transplantes foram realizados em um protocolo cooperativo nacional.⁵

Estimulados por esses resultados iniciais positivos e pelas evidências recentes de transdiferenciação de célu-

Coordenador da Divisão de Imunologia Clínica e da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP

Correspondência para: Julio Cesar Voltarelli

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Campus USP – Unidade TMO – 5º andar
14048-900 – Ribeirão Preto-SP
Tel.: (16) 2101-9364 – e-mail:jcvoltar@fmrp.usp.br

las-tronco da medula óssea em células somáticas capazes de promover reparação tecidual,⁶ vários pesquisadores têm expandido a aplicação clínica dos TCTH autólogos para outras DAI, como pênfigos, polineuropatias, doença inflamatória intestinal e vasculites e iniciado protocolos de TCTH alogênicos para algumas DAIs.⁷ Paralelamente, na Europa, desenvolvem-se protocolos prospectivos randomizados comparando o TCTH autólogo com a terapia convencional otimizada na esclerose sistêmica (projeto ASTIS), esclerose múltipla (ASTIMS) e artrite reumatóide (ASTIRA).¹ Propusemos, recentemente, a utilização clínica do TCTH para doenças inflamatórias não propriamente auto-imunes, como a fibrose pulmonar idiopática e a asma brônquica⁸ e para o diabetes melito do tipo 1.⁹

No diabetes melito do tipo I (DM-1), as células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas são destruídas por linfócitos T auto-reativos, causando deficiência na produção de insulina, que se manifesta predominantemente em crianças e adultos jovens (70% antes dos 35 anos), causando grande morbidade e mortalidade. Um estudo recente da OMS revelou que, em 2000, o diabetes causou 154.308 mortes e custou 6,7 bilhões de dólares em cuidados médicos e 37,7 bilhões em custos indiretos aos países da América do Sul (3,9 e 18,6 bilhões para o Brasil, respectivamente).¹⁰ O tratamento convencional do DM-1 com insulina retarda, mas não evita, as complicações crônicas da doença, e o controle rigoroso e repetido da glicemia ao longo do dia (insulinoterapia intensiva), difícil de ser realizado, associa-se a episódios frequentes de hipoglicemia. Novas abordagens terapêuticas para o DM-1, dirigidas à correção do distúrbio imunológico subjacente, incluem o transplante de pâncreas ou de ilhotas pancreáticas (exige um ou vários doadores cadáveres e o uso perene de ciclosporina), a indução de tolerância com insulina oral, com fragmentos de insulina associados ou não a moléculas de HLA (ainda em fase inicial de investigação) e a imunossupressão farmacológica ou imunobiológica.¹¹ Esta, utilizando ciclosporina, azatioprina, prednisona, ATG (globulina antitimocitária) ou anticorpo monoclonal anti-CD3, nas fases iniciais da doença, consegue preservar a produção de insulina, medida pelos níveis do peptídeo-C e reduzir ou obviar transitoriamente a necessidade de insulina em uma proporção variável de pacientes. Por outro lado, o transplante de medula óssea alogênico, tanto em animais com DM-1 geneticamente determinada como em pacientes com diabetes concomitante a hemopatias, mostrou-se capaz de curar ou de transmitir a doença, dependendo do estado do doador (sadio ou diabético).^{9,12} Essas evidências sugerem que a imunossupressão em altas doses, associada à infusão de CTH, tem o potencial de impedir a destruição total das células pancreáticas produtoras de insulina e induzir respostas clínicas significativas e prolongadas no DM-1. Por razões de segurança, os protocolos iniciais de TCTH deverão empregar CTH autólogas,

como na maioria das outras DAI, mas, ao contrário dessas, dirigir-se-ão a pacientes com diagnóstico recente e, portanto, ainda com adequada reserva celular de células beta pancreáticas.

No final de 2002 elaboramos um protocolo piloto de TCTH autólogo para DM-1, em cooperação com pesquisadores americanos (da Northwestern University de Chicago, do NIH de Bethesda e da Universidade de Miami) e da Divisão de Endocrinologia da FMRP-USP. O projeto foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa institucional e nacional (Conep) e recebeu apoio financeiro do Ministério da Saúde, através do Sistema Nacional de Transplantes, da companhia farmacêutica Sang Stat Medical Corporation, da França, que fornece a globulina antitimocitária e de várias agências financiadoras (vide abaixo) do Centro de Terapia Celular do Hemocentro-RP.

O protocolo inclui pacientes com idade inferior a 35 anos que tenham sido diagnosticados com DM-1 há menos de seis semanas ou estejam na fase assintomática da doença (fase de "lua de mel"). Os pacientes são mobilizados com ciclofosfamida (2 g/m²) e G-CSF (10 ug/kg/d) e condicionados com ciclofosfamida (200 mg/kg) e ATG de coelho (4,5 mg/kg). O protocolo foi iniciado em dezembro/2003, com o transplante do primeiro paciente de 24 anos de idade, que teve alta no D+11, sem complicações, e prevê o acompanhamento de um grupo de 24 pacientes (12 transplantados e 12 controles) por um período de cinco anos, monitorizando-se as características clínico-laboratoriais associadas ao diabetes (necessidades diárias de insulina, concentração da hemoglobina glicosilada e do peptídeo-C da insulina) e a reatividade imunológica humoral e celular contra as células beta das ilhotas pancreáticas. Se os resultados dessa primeira fase forem favoráveis, será proposto um protocolo randomizado de fase III comparando o transplante com a insulinoterapia intensiva.

A era moderna da terapia celular, que promete revolucionar o tratamento de inúmeras doenças graves e a perspectiva de vida das populações afetadas, só pôde desabrochar com o acúmulo da experiência básica e clínica do transplante de medula óssea convencional durante mais de três décadas. A comunidade de transplantadores brasileiros, que deu contribuições significativas nesta área, tem agora a oportunidade, ainda mais valiosa, de participar de investigações de vanguarda em terapia celular, como neste projeto de TCTH no diabetes insulino-dependente.

Abstract

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) for severe and refractory autoimmune diseases has been performed since 1996 with encouraging results. In general, two thirds of the patients achieve durable remissions, although

morbidity and mortality related to transplantation or to relapse and progression of autoimmune diseases are still significant. Based on those results and on beneficial effects of moderate immunosuppression on the course of type I insulin-dependent diabetes mellitus (DM-I), we started in December 2003 a clinical protocol of AHSCT for this disease, in cooperation with the Northwestern University, Chicago, University of Miami and the National Institutes of Health. Under 35-year-old patients with <6 weeks from diagnosis or at the asymptomatic phase ("honey moon") of the disease have their hematopoietic stem cells mobilized with cyclophosphamide (2 g/m²) and G-CSF, collected from peripheral blood collected and cryopreserved. After conditioning with cyclophosphamide (200 mg/kg) and rabbit anti-thymocyte globulin (4.5 mg/kg) and infusion of AHSC, the patients are followed for 5 years in regards to clinical, endocrinological and immunological aspects of the disease. This clinical study may represent an important contribution of the Brazilian bone marrow transplantation community to the modern era of cell therapy for inflammatory and degenerative diseases. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2004;26(1):43-45.

Key words: Insulin-dependent diabetes mellitus; hematopoietic stem cell transplantation; autologous transplantation; autoimmune diseases.

Referências bibliográficas

1. van Laar JM, Tyndall AM. Intense immunosuppression and stem cell transplantation for patients with severe rheumatic autoimmune disease: A review. *Cancer Control* 2003;10:57-65.
2. Burt RK, Traynor AE, Craig R, Marmont AM. The promise of hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:521-524.
3. Ferreira E, Ribeiro A, Bacal N et al. Transplante de células tronco periféricas autólogas no tratamento de doença auto-imune: remissão completa de anemia hemolítica por aglutinina a frio e concomitante vasculite. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter* 1996;18 (Supl):191.
4. Voltarelli JC, Ouyang J. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in developing countries: Current status and future prospectives. *Bone Marrow Transplant* 2003;32 (Suppl 1):S69-71.
5. Voltarelli JC, Stracieri AB, Rodrigues MC et al. Outcome of autologous HSCT for autoimmune diseases in Brazil. *Bone Marrow Transplant* 2004;33 (Suppl 1), in press.
6. Martin-Rendon E, Watt SM. Exploitation of stem cell plasticity. *Transfus Med* 2003;13:325-349.
7. Nash R. Allogeneic HSCT for autoimmune diseases: Conventional conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 2003;32 (Suppl 1):77-80.
8. Voltarelli JC, Donadi EA, Martinez JAB, Vianna EO, Sarti W. Bronchial asthma and idiopathic pulmonary fibrosis as potential targets for hematopoietic stem cell transplantation. In *Stem cell therapy for autoimmune disease*, edited by RK Burt & AM Marmont, Landes Bioscience, 2004, in press.
9. Voltarelli JC, Burt RK, Kenyon N, Kaufman D, Squiers EC. Hematopoietic stem cell transplantation for treatment of type I diabetes. *Idem*.
10. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:19-27.
11. Masteller EL, Bluestone JA. Immunotherapy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Immunol* 2002;14:652-659.
12. Domenick MA, Ildstad ST. Impact of bone marrow transplantation on type I diabetes. *World J Surg* 2001;25:474-480.

Agradecimentos

À equipe multidisciplinar da Unidade de TMO do HCFMRP-USP e às equipes de Aférese, Criobiologia e Citometria de Fluxo do Hemocentro Regional de Ribeirão Preto pelo apoio operacional, e ao Ministério da Saúde, Sangstat Medical Corporation, Fundherp, Faepa-HCRP, CNPq, Finep e Fapesp (Cepid - Centro de Terapia Celular) pelo apoio financeiro.

Avaliação:

O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 03/01/2004

Aceito: 03/02/2004