

Considerazioni immunologiche e cliniche sul chimerismo sistemico allogenico misto da trapianto



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 6, 2003

E. Cucinotta, C. Lorenzini, G. Melita

Università degli Studi di Messina
Dipartimento di Patologia Umana
Cattedra di Chirurgia Generale
Direttore: Prof. P. Melita
Cattedra di Chirurgia Geriatrica
Titolare: Prof. E. Cucinotta

Col termine chimerismo si suole intendere la coesistenza in uno stesso individuo di cloni cellulari con patrimonio genetico diverso derivati da zigoti diversi. Il chimerismo, pertanto, si distingue dal mosaicismo per il fatto che quest'ultimo attiene ad individui che possiedono miscele di cellule con patrimoni genetici diversi, ma che tuttavia derivano da uno stesso zigote, com'è il caso realizzato da disgiunzioni mitotiche aberranti durante una delle prime divisioni dello zigote, a partire dalla seconda. Il chimerismo è spesso una condizione acquisita connessa a difetto delle funzioni immunitarie, il cui prototipo è costituito dalla mescolanza in gemelli dizigoti di cloni di globuli rossi di gruppo differente, dimostrata prima nei bovini e poi nell'uomo. Queste osservazioni hanno permesso di capire che nella vita fetale l'apparato immunitario è privo di reattività verso gli antigeni e ci assicura la mancanza di reazioni contro i componenti del proprio corpo, cioè risposte autoimmunitarie. Questo convincimento fu avvalorato dal riscontro sperimentale dell'accettazione di omoinnesti cutanei tra gli animali portatori di chimere, nonché da parte di topi pretrattati durante la vita fetale con cellule fetali di topi di ceppi immunologicamente incompatibili e poi innestati nella vita post-natale con cute di tali ceppi. Si è così venuto a creare il concetto di immunotolleranza condizione assolutamente fisiologica nella vita fetale e nel periodo di vita immediatamente post-natale, che coincide più di frequente con i tempi dell'imaturità immu-

Abstract

IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION ABOUT MIXED SISTEMIC ALLOGENIC CHIMERISM BY TRASPLANTATION

A critical revision of the data in the literature regarding mixed allogeneic systemic chimerism by transplantation permits to perceive the aspects of undoubted interest in the immunological and clinical field. The usefulness of the cellular exchange, with the aim of the acceptance of the transplantation, that is carried out between recipient and the transplanted organ and which constitutes a completely peculiar immunological situation, comparable to the immunotolerance of the fetal period even though with same not totally identifiable is pointed out.

Key words: Allogenic chimerism, transplant, cellular clone.

nologica. Tuttavia a questo riguardo va precisato che la tolleranza immunologica, che corrisponde all'espressione di non reattività immunologica, usata in ambito chirurgico, non è esclusiva prerogativa della vita fetale o neonatale essendo stato dimostrato che in determinate condizioni è possibile ottenerla anche in individui adulti. In questi casi si parla più propriamente di paralisi immunitaria, la quale è ottenibile con dosi massive di antigene (per la tolleranza immunologica sono invece sufficienti anche piccole dosi di antigene). Essa è nota sin dalla fine del secolo scorso e degli inizi di questo secolo, ma solo negli ultimi decenni è stata nuovamente presa in considerazione in relazione soprattutto alla patologia dei trapianti.

È necessario ancora ricordare che per il mantenimento dello stato di immunotolleranza è indispensabile la continua persistenza nel tempo dell'antigene. La tolleranza agli omotrapianti di cute, successiva ad una singola iniezione di cellule viventi nel feto e nel neonato, e che dura per tutta la vita, dipende dall'indefinita persistenza della sorgente di antigeni, rappresentata dalle cellule derivate da quelle primitivamente iniettate ed, infatti, è stato dimostrato che i topi tolleranti rappresentano chimere cellulari.

La predetta condizione di chimerismo acquisito è ormai ampiamente documentata nell'ambito della chirurgia dei trapianti, sia d'ordine sperimentale sugli animali di laboratorio, sia d'ordine terapeutico sull'uomo. Ad eccezione dei trapianti effettuati tra gemelli monocoriali, in tutti gli altri casi si instaura, infatti, fra il ricevente e l'organo trapiantato un interscambio di cloni cellulari portatori di corredi genetici differenti. Questo interscambio non deve essere tuttavia di pregiudizio per la sopravvivenza dell'organo trapiantato, né deve condurre alla cosiddetta graft-versus-host-disease (GVHD), ma deve limitarsi a realizzare uno stato di chimerismo sistemico allogenico misto. A questo proposito, si ritiene oggi che il predetto interscambio di cloni cellulari debba esser favorito piuttosto che represso per garantire una migliore sopravvivenza dell'organo trapiantato, anche se in ogni caso sia indispensabile mitigarlo con idonea terapia per evitare la GVHD (1-3). In tal modo è anche più facile ottenere l'immunosoppressione (o accettazione del trapianto, secondo la terminologia chirurgica) necessaria per evitare il rigetto. Il chimerismo così ottenuto può diventare equilibrato e stabile senza ulteriore trattamento, ma può richiedere una soppressione immunologica continua. Per lo stato di equilibrio immunologico naturale può essere sufficiente che i cloni cellulari dell'organo trapiantato e quelli dell'ospite si inibiscano reciprocamente e naturalmente per quegli antigeni assolutamente incompatibili, per cui, secondo Starzl e coll. (3), all'espansione clonale reciproca derivante dallo interscambio di cloni cellulari deve seguire una delezione clonale reciproca periferica, cioè l'immunosoppressione naturale che i due stipiti cellulari operano l'uno sull'altro.

In questo meccanismo immunologico il ruolo primario è esplicato dai linfociti e dalle cellule dendritiche reticolari. Queste ultime sono cellule di origine midollare, che si trovano praticamente in tutti gli organi, essendo sprovvisto solo l'encefalo. Sono più comunemente rappresentate nella parte periferica dei centri germinativi dei linfonodi, hanno forma stellata con lunghi processi citoplasmatici e prendono parte attiva nella processazione e nella presentazione degli antigeni ai linfociti B e T, nonché nella stimolazione proliferativa dei linfociti B durante la formazione dei centri germinativi. Nell'encefalo dette funzioni delle cellule dendritiche sono svolte dagli astrociti. In sintesi va ribadito che le cellule dendritiche reticolari del ricevente migrano nell'organo trapiantato, mentre quelle di quest'ultimo migrano nel ricevente invadendone tutti gli organi: per cui il conseguente chimerismo non è circoscritto all'organo trapiantato, ma è sistemico. Migrano allo stesso modo pure i macrofagi. Naturalmente la predetta migrazione deve comportare la partecipazione consensuale dei linfociti nella sede di migrazione in relazione alla precipua funzione svolta dalle cellule dendritiche e dai macrofagi, che consiste soprattutto, come già detto, nella processazione e nella presentazione degli antigeni estranei ai linfociti, i quali nella reazione biologica al trapianto sono rappresentati dai linfo-

citi T. Non è escluso che nella prima fase di questo processo, cioè quella della processazione e della presentazione dell'antigene, vi sia pure l'intervento di linfociti B della midollare timica mediante una loro partecipazione nel promuovere attraverso i linfociti T l'eliminazione di cloni reattivi verso gli antigeni del self (4, 5). Infatti, i linfociti B, nella loro fase di maturità, similmente alle cellule dendritiche reticolari ed ai macrofagi, possiedono la proprietà di riconoscere l'antigene, di legarlo alla loro superficie, di inglobarlo nel citoplasma frazionandolo e poi di trasferirlo di nuovo sulla propria membrana cellulare associato agli antigeni d'istocompatibilità, tale da essere idoneo per avviare, attraverso l'intervento dei linfociti T helper, la risposta immune, di tipo immediato o di tipo ritardato: la prima attraverso l'ulteriore maturazione dei linfociti B verso la loro trasformazione in plasmacellule, la seconda mediante l'attivazione di linfociti T che danno origine a cloni cellulari con funzioni differenti: cioè i linfociti ad attività citotossica (Tc), i linfociti a funzioni effettrici (linfociti helper, Th), i linfociti soppressori (Ts). L'elaborazione dell'antigene effettuata dalle cellule dendritiche reticolari, dai macrofagi e dai linfociti B è completa quando l'antigene stesso si è legato sulla membrana cellulare alle molecole degli antigeni di istocompatibilità HLA, classe I, e cioè agli aplotipi dei loci A, B e C di detto sistema. Infatti, i linfociti T helper non sono capaci di riconoscere i frammenti peptidici di antigeni elaborati dalle cellule suddette quando non siano accoppiati a quelli d'istocompatibilità.

Nel meccanismo di rigetto del trapianto e dell'insorgenza della GVHD il ruolo fondamentale è svolto dai linfociti Tc, mentre in quello della tolleranza immunologica e della paralisi immunitaria, di cui s'è detto in precedenza, sembra essere preminente l'intervento dei linfociti Ts (6-8). Infatti, l'attività dei linfociti Ts può essere evocata quando vi sia una stimolazione antigenica eccessiva, e sembra realizzarsi attraverso un blocco dei rapporti funzionali tra linfociti Th e B e tra linfociti Th e Tc, con meccanismi ancora non del tutto chiari.

Sembra, inoltre, che gli stessi linfociti Ts svolgano un ruolo simile nell'impedire che durante la gravidanza il sistema immunitario materno operi il rigetto del feto, il quale è sempre portatore di un patrimonio genetico per metà diverso di quello della madre e perciò d'un aplotipo HLA incompatibile. Anche se in questa particolare forma fisiologica di immunotolleranza non possa escludersi la partecipazione attiva della placenta, laddove gli antigeni HLA del trofoblasto, essendo ricoperti da materiale fibrinoide inerte o di sialomucina, sono difficilmente aggredibili dai linfociti materni. Queste considerazioni sull'attività funzionale dei linfociti Ts portano a ritenere che nella chirurgia dei trapianti si debba approfondire lo studio dell'immunomodulazione del circuito dei linfociti T, per promuovere la proliferazione di quelli a funzione soppressiva.

Nella realizzazione del chimerismo da trapianto sembra che il ruolo principale sia sostenuto dalle cellule den-

dritiche del donatore. È stato dimostrato che nella fase iniziale del trapianto dette cellule si riproducano a partire da poche cellule progenitrici presenti nel sangue residuo o nell'interstizio dell'organo trapiantato (2). Si suppone anche che i leucociti tessutali non abbiano raggiunto la differenziazione completa come un tempo ritenuto e che perciò siano capaci di immediata migrazione, nonché di dividersi (2). È comunque certo che cellule dell'apparato immunitario del donatore possano sopravvivere a lungo nel ricevente. È stato visto che in soggetti sottoposti a trapianto renale, riesaminati a distanza di circa 30 anni dall'epoca del trapianto, la popolazione di leucociti interstiziali era in prevalenza rappresentata da cellule del ricevente, mentre i nefroni mantenevano le caratteristiche immunologiche del donatore (9). In detti soggetti è stato anche visto che le cellule interstiziali del donatore sembravano essere cellule dendritiche, le quali erano presenti nella cute e nei linfonodi dei riceventi, talora anche nel sangue circolante. La persistenza indefinita di cellule del donatore nei tessuti del ricevente è stata ancor meglio dimostrata in 25 pazienti sottoposti a trapianto di fegato esaminati 2-22 anni dopo il trapianto (1, 3, 10, 11, 12). In tutti i casi sono state riscontrate cellule chimeriche nella pelle, nei linfonodi, nel cuore, nei polmoni, nella milza, nei reni, nel midollo osseo e nel timo.

Determinanti antigeni provenienti dal donatore sono stati dimostrati nel sangue del ricevente con anticorpi monoclonali per le classi I e II del sistema HLA (3, 13). Sono stati anche osservati nel ricevente antigeni Gm propri del donatore (14-15) ed anticorpi per antigeni eritrocitari del sistema ABO corrispondenti ad antigeni del donatore (16). In donne sottoposte a trapianto di fegato prelevato da donatori di sesso maschile è stato identificato il cromosoma Y nella pelle e nei linfonodi (3). La distribuzione delle cellule chimeriche nei vari organi ottenuta con il trapianto di fegato è riproducibile anche col trapianto di midollo osseo da ratto a topo (17).

Va anche detto che nel trapianto di midollo osseo è nota da tempo la presenza nel sangue circolante del ricevente dei marcatori genetici del donatore (18-20) dato che col trapianto vengono trasferite nel ricevente le cellule staminali emopoietiche.

È intuitivo che non vi saranno sostanziali differenze gruppo-specifiche se donatore e ricevente sono gemelli univulari; ma in caso di incompatibilità per uno o più marcatori genetici eritrocitari o di quelli propri delle piastrine (sistema Duzo, ecc.) e dei leucociti (sistema Na, ecc.), o plasmatici, e pur in presenza di perfetta compatibilità HLA, le cellule staminali produrranno gli antigeni propri del donatore. Qualora vi sia incompatibilità parziale anche nell'ambito del sistema HLA saranno prodotti assetti aplotipici di questo sistema corrispondenti a quelli del donatore. Nel trapianto di midollo osseo si è anche osservato che i fibroblasti midollari permangono quelli del ricevente, ed inoltre che i macrofagi degli alveoli polmonari e le cellule di Kupffer del fegato proven-

gono dal donatore (21-22), e ciò è ulteriore conferma delle origini midollari di queste cellule.

A proposito del trapianto di midollo osseo occorre ricordare che studi statistici retrospettivi su pazienti portatori di GVHD acuta, con caratteri di entità moderata o anche grave, hanno dimostrato che in tali soggetti vi è una minore incidenza di recidive rispetto ai pazienti esenti da manifestazioni di detta malattia; e parimenti che la GVHD in forma cronica riduce il rischio di recidive leucemiche (26-27). Osservazioni pressoché simili sono riportate per allotrapianto in bambini affetti da leucemia acuta linfoblastica: a) fra soggetti della stessa famiglia con assetto aplotipico HLA identico; b) fra soggetti non imparentati laddove il donatore e il ricevente hanno un assetto HLA compatibile; c) fra soggetti imparentati non identici per l'assetto HLA; nonché per l'autotrapianto. Si è constatato che le recidive leucemiche sono più frequenti quando il trapianto è effettuato con donatore imparentato HLA identico, nonostante la perfetta compatibilità immunologica per questo sistema; che il tasso di recidiva è assai elevato pure nell'autotrapianto nonostante la pregressa terapia intensiva immunosoppressiva (28); che, al contrario, la compatibilità circoscritta nell'ambito dei loci B e DR del sistema HLA e non per gli altri loci HLA riguarda non tanto il problema della recidiva quanto quello del rigetto e della insorgenza della GVHD (27); e che i risultati con donatori imparentati non HLA identici sono simili a quelli dei trapianti HLA identici quando la differenza sia limitata ad un solo antigene del sistema predetto, pur se qui vi siano anche i rischi del rigetto e della reazione del trapianto contro l'ospite oltre che la possibilità di recidiva quando la terapia immunosoppressiva abbia determinato una completa deplezione di linfociti T (29). Alcuni AA. (30) nel trapianto di midollo osseo in pazienti affetti da leucemie hanno effettuato, per favorire la tolleranza, infusioni di linfociti del donatore, ed hanno rilevato così durature remissioni nel 73% dei casi di leucemia mieloide cronica (54 casi su 84). Remissione è stata notata anche nel 29% delle leucemie mieloidi acute (5 casi su 23), mentre nessun vantaggio si è ottenuto nelle leucemie linfoblastiche acute (22 casi). Analoghi risultati hanno registrato Mackinnon et al. (31) nella leucemia mieloide con infusione di leucociti del donatore. Questi AA. ritengono che dal punto di vista funzionale il ruolo principale spetti ai linfociti T. Peraltro, altri AA. (32) hanno constatato che rimuovendo i linfociti T dal midollo del donatore migliora la tolleranza al trapianto, pur se sussista il rischio di rigetto o di recidiva. Hanno anche osservato che irradiando il ricevente e trapiantando il midollo osseo senza rimuovere i linfociti T si forma un chimerismo con minor rischio di GVHD. Inoltre, altri (33), al fine di ottenere un aumento dei valori del chimerismo misto nei trapianti d'organo, hanno ritenuto opportuno procedere alla simultanea infusione di midollo osseo del donatore durante trapianti di cuore e di polmoni, ed hanno notato nei riceventi, rispetto ai controlli, un aumento delle

cellule del donatore, senza comparsa di specifiche complicanze.

In sostanza, i dati sul trapianto di midollo osseo nella leucemia acuta linfoblastica del bambino dimostrano, come nelle forme leucemiche dell'adulto, che lo stato di riposo immunologico del ricevente connesso alla perfetta compatibilità antigene nei confronti del donatore non sempre costituisce condizione ideale nella chirurgia dei trapianti, laddove è, invece, di non trascurabile rilevanza la realizzazione d'un adattamento biologico del ricevente nei confronti dell'organo trapiantato senza che questo si accompagni a deficienze dell'apparato immunitario.

Il chimerismo ematico misto nei trapianti di midollo osseo è stato anche confermato mediante indagini su vari loci HLA utilizzando l'amplificazione con PCR (VNTR, D1S80, DX552, D1755) oltre che con la ricerca dei cromosomi sessuali quando donatore e ricevente sono di sesso diverso (34-35). Nell'ambito del chimerismo misto, l'indagine DNA consente di identificare più agevolmente le cellule del sangue circolante appartenenti al ricevente e quelle provenienti dal donatore. Con l'ibridizzazione immunofluorescente in situ (FISH) si è potuto constatare che nel sangue circolante i granulociti erano del ricevente mentre le cellule mononucleari erano di origine mista. Ulteriori accertamenti hanno dimostrato che i linfociti T circolanti erano del donatore mentre i linfociti B e le cellule mieloidi erano per la maggior parte del ricevente.

Conclusioni

Dal punto di vista immunologico, si può concludere che il chimerismo allogenico misto riscontrato nei trapianti di organo riusciti documenta che il medesimo è condizione biologica indispensabile per l'attecchimento dell'organo trapiantato, pur se debba essere adeguatamente controllato per evitare il rigetto o che il ricevente subisca gli effetti patologici della graft-versus-host-disease (GVHD). D'altra parte è noto che non sempre la completa compatibilità HLA è sufficiente per evitare il rigetto o la GVHD, ed addirittura che forme di GVHD di varia gravità favoriscono l'attecchimento del trapianto. Sono illuminanti a questo riguardo i numerosi studi condotti sull'argomento da Starzl e coll.

Per l'attecchimento del trapianto è infatti necessario favorire, attraverso la migrazione bidirezionale di cellule dendritiche chimeriche, l'immunotolleranza in modo da ridurre o addirittura abolire l'impiego di farmaci immunosoppressivi. Va tenuto presente al riguardo che nel trapianto di fegato può non apparire indispensabile alcun intervento immunosoppressivo in quanto sperimentalmente si è visto che quest'organo, per la sua intrinseca ricchezza di cellule immunologicamente attive, possiede una capacità di rendere il ricevente più recettivo anche per qualsiasi altro tessuto del donatore.

Dal punto di vista clinico, l'obiettivo principale, che deri-

va dagli studi in precedenza sintetizzati, è quello di contemporaneamente le reciproche reazioni cellulari fra il ricevente e l'organo trapiantato in modo tale da evitare non solo il rigetto o la reazione del trapianto contro l'ospite, ma anche la caduta delle difese immunitarie che rende suscettibile il ricevente nei confronti di qualsiasi stimolo antigenico ambientale.

Riassunto

Una revisione critica dei dati della letteratura concernenti il chimerismo sistemico allogenico misto da trapianto consente di intravedere aspetti di indubbio interesse in campo immunologico e clinico. Viene rimarcata l'utilità, ai fini dell'attecchimento del trapianto, dell'interscambio cellulare che si realizza fra il ricevente e l'organo trapiantato e che costituisce una situazione immunologica del tutto peculiare paragonabile all'immunotolleranza del periodo fetale, ancorché con la medesima non del tutto identificabile.

Parole chiave: Chimerismo allogenico, trapianti, cloni cellulari.

Bibliografia

- 1) Starzl T.E., Demetris A.J., Murase N., Ildstad S., Ricordi C., Trucco N.: *Cell migration, chimerism and graft acceptance*. The Lancet 339, 1579-82, 1992.
- 2) Starzl T.E., Demetris A.J., Murase N., Thomson A.W., Trucco N., Ricordi C.: *Donor cell chimerism permitted by immunosuppressive drugs: a new view of organ transplant*. Immunology Today 14, 326-32, 1993.
- 3) Starzl T.E., Demetris A.J., Trucco M., Murase N., Ricordi G., Ildstad S., Ramos H., Todo S., Tzakis A., Fung J.J., Nalesnik N., Zeevi A., Rudert W.A., Kocova M.: *Cell migration and chimerism after whole organ transplantation: the basis of the graft acceptance*. Hepatology 17, 1127-52, 1993.
- 4) Lanzavecchia A.: *Antigen-specific interaction between T and B cells*. Nature 314, 537-9, 1985.
- 5) Zinkernagel R.M.: *Thymus and lymphohaemopoietic cells: Their role in the cell maturation and selection of the T cells H-2-restriction-specificity and H-2 linked Ir gene control*. Immunol Rev, 42, 224-70, 1978.
- 6) Irvine D.H., Savageau M.A.: *Network regulation of the immune response: Alternative control points for suppressor modulation of effector lymphocytes*. J Immunol, 134, 2100-16, 1985.
- 7) Irvine D.H., Savageau M.A.: *Network regulation of the immune response: modulation of suppressor lymphocytes by alternative signals including contrasuppression*. J Immunol, 134, 2117-30, 1985.
- 8) Roska A.K., Lipsky P.E.: *Dissection of the functions of antigen presenting cells in the induction of T cell activation*. J Immunol, 135, 2953-61, 1985.
- 9) Starzl T.E., Demetris A.J., Trucco M., Zeevi A., Ramos H., Terasaki P., Rudert W.A., Kocova M., Ricordi C., Ildstad S., Murase N.: *Chimerism and donor specific nonreactivity 27 to 29 years after kidney allotransplantation*. Transplantation, 55, 1272-7, 1993.

- 10) Starzl T.E., Demetris A.J., Trucco M., Ramos H., Zeevi A., Rudert W.A., Kocova M., Ricordi C., Ildstad S., Murase N.: *Systemic chimerism in human female recipients of male livers*. The Lancet, 340, 876-7, 1992.
- 11) Starzl T.E., Demetris A.J., Trucco M., Ricordi C., Ildstad S., Tarasaki P., Murase N., Kendall R.S. Kocova M., Rudert W.A., Zeevi A., Van Thiel D.: *Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type I Gaucher's disease*. New Engl J Med, 328, 745-9, 1993.
- 12) Thomson A.W., Lu L., Murase N., Demetris A., Rao A.S., Starzl T.E.: *Microchimerism, dendritic cell progenitors and transplantation tolerance*. Stem Cells, 13, 622-39, 1996.
- 13) Davies H.S., Pollard S.G., Calne R.Y.: *Soluble HLA antigens in the circulation of liver graft recipients*. Transplantation, 47, 524-7, 1989.
- 14) Kashiwagi N., Porter K.A., Penn I., Bretschneider L., Starzl P.E.: *Studies of homograft sex and gammaglobulin phenotypes after orthotopic homotransplantation of the human liver*. Surg Forum, 20, 374-6, 1969.
- 15) Kashiwagi N.: *Special immunochemical studies*. In Starzl P.E.: *Experience in Hepatic Transplantation*. Saunders Company, Philadelphia, 394-407, 1969.
- 16) Ramsey G., Nusbacher J., Starzl T.E., Lindsay G.D.: *Isohemoagglutinins of graft origin after ABO-unmatched liver transplantation*. New Engl J Med, 311, 1167-70, 1984.
- 17) Ricordi C., Ildstad S.T., Demetris A.J., Abon El-Ezz A.Y., Murase N., Starzl T.E.: *Donor dendritic cell repopulation in recipients after rat-to-mouse bone marrow transplantation*. The Lancet, 339, 1610-1, 1992.
- 18) Sparkes M.C., Crist M.L., Sparkes R.S., Gale R.P., Feig S.A.: *Gene markers in human bone marrow transplantation*. Vox Sang, 33, 202-5, 1977.
- 19) Blume K.G., Beutler E., Bross K.J., Schmidt G.M., Spruce W.E., Teplitz R.L.: *Genetic markers in human bone marrow transplantation*. Am J Hum Genet, 32, 414-9, 1980.
- 20) Witherspoon R.P., Schafeld M.S., Storb R., Thomas E.D., Giblett E.R.: *Immunoglobulin production of donor origin after marrow transplantation for acute leukemia or aplastic anemia*. Transplantation, 26, 407-8, 1978.
- 21) Wilson F.D., Konrad P.N., Greenberg B.R., Klein A.K., Walling P.A.: *Cytogenetic studies on bone marrow fibroblasts from a male-female hematopoietic chimera. Evidence that stromal elements in human transplantation recipients are of host type*. Transplantation 25, 87-8, 1978.
- 22) Thomas E.D., Ramberg R.E., Sale G.E., Sparkes R.S., Golde D.W.: *Direct evidence for a bone marrow origin of the alveolar macrophage in man*. Science, 192, 1016-8, 1976.
- 23) Lu L., Woo J., Rao A.S., Li Y., Watkins S.C., Qian S., Starzl T.E., Demetris A.J., Thomson A.W.: *Propagation of dendritic cell progenitors from normal mouse live using granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and their maturational development in the presence of type-1 collagen*. J Exp Med, 179, 1823-34, 1994.
- 24) Lu L., Rudert W.A., Qian S., McCaslin D., Fu F., Rao A.S., Trucco M., Fung J.J., Starzl T.E., Thomson A.W.: *Growth of donor-derived dendritic cells from the bone marrow of murine liver allograft recipients in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*. J Exp Med, 182, 379-87, 1995.
- 25) Streilein J.W., Wilbanks G.A., Cousins S.W.: *Immunoregulatory mechanisms of the eye*. J Neuroimmunol, 39, 185-200, 1992.
- 26) Weiden P.L., Sullivan K.M., Flournoy N., Storb R., Thomas E.D.: *Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease contributes to improved survival after allogenic marrow transplantation*. N Engl J Med, 304, 1529-33, 1981.
- 27) Hisanaga M., Hundrieser J., Boker K., Uthoff K., Raddatz G., Wahlers T., Wonigeit K., Plichmyr R., Schlitt H.J.: *Development, stability, and clinical correlations of allogenic microchimerism after solid organ transplantation*. Transplantation 61, 40-5, 1996.
- 28) Kersey J.H., Weisdorf D., Nesbit M.C.: *Comparison of autologous and allogenic bone marrow transplantation for treatment of high risk refractory acute lymphoblastic leukemia*. N Engl J Med, 317, 461-7, 1987.
- 29) Schroeder H., Pinkerton C.R., Powles R.L.: *High dose melphalan and total body irradiation with autologous marrow rescue in childhood acute lymphoblastic leukemia after relapse*. Bone Marrow Transplant, 7, 11-5, 1991.
- 30) Kolb H.J., Schattenberg A., Goldman J.M., Hertenstein B., Jacobsen N., Arcese W., Ljungman P., Ferrant A., Verdonck L., Niederwieser D. 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, 86, 2041-50, 1995.
- 31) Mackinnon S., Papadopoulos E.B., Carabasi M.H., Reich T., Collins N.K., Boulad F., Castro-Malaspina H., Childs B.H., Gillio A.P., Kernan N.A. et al.: *Adaptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease*. Blood, 86, 1261-8, 1995.
- 32) Johnson B.D., Truitt R.I.: *Delayed infusion of immunocompetent donor cells after bone marrow transplantation break severe graft-versus-host disease*. Blood, 85, 3302-12, 1995.
- 33) Pham S.M., Keenan R.J., Rao A.S., Fontes P.A., Kormos R.L., Abu-Elmagd K., Zeevi A., Kawai A., Hattler G., Hardesty R.L. et al.: *Perioperative donor bone marrow infusion augment chimerism in hearth and lung transplant recipients*. Ann Thorac Surg, 60, 1015-20, 1995.
- 34) Stuppia L., Calabrese G., Di Bartolomeo P., Peila R., Franchi P.G., Morizio E., Palka G.: *Retrospective investigation of hematopoietic chimerism after BMT by PCR amplification of hypervariable DNA regions*. Cancer Genet Cytogenet, 85, 124-8, 1995.
- 35) Leclair B., Fregeau C.J., Aye M.T., Fournay R.M.: *DNA typing for bone marrow engraftment follow-up after allogenic transplant: a comparative study of current technologies*. Bone Marrow Transplant 16, 43-55, 1995.

Commento

Commentary

Prof. P. MELITA

Ordinario di Chirurgia
Università degli Studi di Messina

Gli autori affrontano in maniera approfondita il problema del chimerismo nei trapianti d'organo. In particolare vengono analizzati gli aspetti immunologici e clinici che si realizzano fra il ricevente e l'organo trapiantato. Il contributo scientifico appare di notevole interesse in un campo ancora controverso nonostante i numerosi studi presenti in Letteratura.

The authors face the problem of chimerism by transplantation in a very detailed way. In particular are pointed out immunological and clinical aspects that are carried out between recipient and the transplanted organ. The paper gives a valid contribute in a controversial field.

Autore corrispondente:

Prof. P. MELITA
Università degli Studi di Messina
Cattedra di Chirurgia Generale
Policlinico Univertsitario "Martino"
Via Consolare Valeria
98100 MESSINA