

Síndromes vasculares endoteliales en el trasplante hematopoyético

Enric Carreras^{1,2*}, Marta Palomo¹, Montserrat Rovira¹ y Maribel Díaz-Ricart¹ en nombre del grupo cooperativo BET (Barcelona Endothelium Team)

¹Departamento o Servicio o Unidad, Hospital Clínic Barcelona; ²Fundación Internacional Josep Carreras. Barcelona, España

Tras la introducción de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) en la década de los 70, empezaron a describirse una serie de complicaciones que aparecían en los primeros 60 días del trasplante. Estas complicaciones precoces compartían una serie de características clínicas: la retención hídrica con el consiguiente aumento de peso, el desarrollo de edemas e incluso ascitis, la alteración de la biología hepática con hiperbilirrubinemia y la consiguiente ictericia, los infiltrados pulmonares con hipoxia y, en ocasiones, fiebre no infecciosa. Los casos más graves evolucionaban a encefalopatía, coma y muerte por fracaso multiorgánico¹.

Las principales complicaciones precoces eran la enfermedad venooclusiva hepática (VOD), el síndrome de fuga capilar sistémica, el síndrome del implante, el síndrome de neumonía idiopática, la hemorragia alveolar difusa y la microangiopatía trombótica asociada al TPH¹. Dada la limitación de este texto, tan solo comentaremos los estudios realizados por nuestro grupo en las patologías marcadas en negrita.

La VOD, por su frecuencia, ha sido la complicación más estudiada. Descrita por primera vez en 1979, se podía observar en más del 50% de los pacientes con factores de riesgo (acondicionamientos muy intensivos, empleo de altas dosis de irradiación corporal total o de busulfano oral, hepatopatías previas o hepatitis activas, segundos trasplantes, TPH con diferencias HLA o con donantes no emparentados, entre otros). En el Hospital Clínic de Barcelona la incidencia acumulativa de VOD hasta el año 1997 fue del 14%, con una mortalidad del 23%². Por ello y por la existencia en nuestro centro de un grupo de expertos en hemodinámica hepática,

fuiamos los primeros en valorar estos pacientes mediante la medición de las presiones intrahepáticas y la realización de biopsias transvenosas por vía yugular. Estos estudios nos permitieron evidenciar que en la VOD existía una hipertensión portal postsinusoidal y que un gradiente de presión superior a los 9 mmHg en un paciente sin una hepatopatía previa era diagnóstico de esta complicación³. Además, la correlación de los estudios transyugulares con los criterios clínicos diagnósticos empleados en aquellos años nos permitieron demostrar la baja especificidad de los criterios diagnósticos de Seattle cuando tan solo existían dos datos clínicos de VOD y que, incluso cuando existían tres criterios o se cumplían los criterios diagnósticos de Baltimore, estos, si bien tenían una elevada sensibilidad, seguían con una baja especificidad, por lo que era recomendable efectuar el estudio hemodinámico para establecer un correcto diagnóstico⁴.

A finales de la década de los 90, gracias a los estudios del grupo de la Dra. Lauri D. DeLeve de California, se produjeron una serie de observaciones fundamentales para entender la fisiopatogenia de la VOD⁵. Dichos estudios evidenciaron que en los modelos animales en los que se inducía una VOD mediante la administración de un alcaloide pirrolizidínico, la monocrotalina, los primeros cambios morfológicos observados se producen a nivel de las células endoteliales (CE) de los sinusoides hepáticos. Esta observación hizo que se modificaran todas las líneas de investigación de esta y las restantes complicaciones precoces del TPH, y que se intentará introducir, sin mucho éxito, la denominación "síndrome de oclusión sinusoidal" que reflejaba mejor su patogenia.

*Correspondencia:

Enric Carreras
E-mail: enric.carreras@fcarreras.es

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000050

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):87-91

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

En nuestro centro, gracias a la existencia de un potente grupo de investigación en hemostasia primaria, dirigido por la Dra. Maribel Díaz-Ricart, pudimos crear el grupo BET (*Barcelona Endothelium Team*), dedicado al estudio de dichas complicaciones post-TPH y otras patologías de origen endotelial. Tras colectar de forma secuencial muestras de suero y plasma de todos los receptores de un TPH en nuestro centro, y mediante la aplicación de técnicas para el estudio *ex vivo* de marcadores solubles de daño endotelial, evaluamos niveles circulantes de E/P-selectina, la molécula de adhesión célula vascular 1 (sVCAM-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (sICAM-1), la trombomodulina (sTM), el receptor del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR-1) y el factor de von Willebrand (VWF). Adicionalmente, empleando diferentes líneas de CE (HUVEC, HMEC, SK-HEP1), pudimos evaluar *in vitro* cambios como: a) la morfología endotelial; b) la expresión de receptores de adhesión endoteliales (P-selectina, VCAM-1, ICAM-1) en las CE; c) la expresión de proteínas de adhesión (como VWF y TF) en la matriz extracelular (MEC); d) la adhesión, en condiciones de flujo, de leucocitos a la monocapa de CE y de plaquetas a la matriz extracelular, y la e) transducción de señales intracelulares proinflamatorias, proliferativas o proapoptóticas.

Los primeros estudios, realizados en colaboración con la Universidad de Regensburg^{6,7}, evidenciaron la existencia de disfunción endotelial en todas las modalidades de trasplante analizadas (autólogos y alogénicos), independientemente de la intensidad del acondicionamiento empleado. Con todo, los TPH alogénicos mostraban un perfil evolutivo distinto a los autólogos. En ambos la disfunción alcanzaba un máximo en el momento del implante, pero en los alogénicos esta disfunción persistía más allá del día +14 a +28, mientras que en los autólogos tras el día +14 la función endotelial retornaba progresivamente a la normalidad, diferencia con seguridad atribuible a los fenómenos de alorreactividad. Además, valorando la disfunción en las distintas patologías post-TPH pudimos observar que el fenotipo observado en el síndrome del implante y el síndrome de fuga capilar sistémica era esencialmente proinflamatorio, mientras que en la VOD y la microangiopatía trombótica era mayoritariamente protrombótico y en menor cantidad proinflamatorio y proapoptótico. También pudimos evidenciar el daño endotelial originado por los inhibidores de la calcineurina, es especial la ciclosporina, y la ausencia de toxicidad de sirolímús, siempre y cuando no se asociara a tacrolímús⁸.

Tabla 1. Síndromes de disfunción endotelial post-TPH

Síndrome de obstrucción sinusoidal (<i>veno-occlusive disease, VOD</i>)
Síndrome de hiperpermeabilidad capilar (<i>capillary leak syndrome, CLS</i>)
Síndrome del implante (<i>engraftment syndrome, ES</i>)
Hemorragia alveolar difusa (<i>diffuse alveolar hemorrhage, DAH</i>)
Microangiopatía trombótica asociada al TPH (<i>thrombotic microangiopathy, TMA</i>)
Síndrome de neumonía idiopática (<i>Idiopathic pneumonia syndrome, IPS</i>)

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.
Adaptada de Carreras et al., 2011¹.

Tras estas observaciones, nosotros y otros grupos empezamos a emplear la denominación «síndromes de disfunción endotelial postrasplante», como queda reflejado en la [tabla 1](#) publicada en 2011¹.

En lo que a la VOD se refiere, también colaboramos con el grupo de la Universidad de Indiana en la búsqueda de biomarcadores pronósticos y diagnósticos de dicha complicación, siendo ST2, Ang-2, I-ficolin, ácido hialurónico y sVCAM1 los más destacables⁹, y en la valoración de biomarcadores compuestos como el EASIX (*Endothelial Activation and Stress Index*) en esta y otras patologías endoteliales¹⁰, y sucesivas revisiones de los criterios diagnósticos de VOD¹¹.

También tuvimos la posibilidad de estudiar otra complicación relativamente frecuente, el síndrome del implante (ES). De nuevo pudimos evidenciar: la importante disfunción endotelial que se produce en los pacientes que desarrollan esta complicación, que los criterios clínicos de Maiolino eran los mejores para valorar los ES aparecidos tras el trasplante autólogo, el gran valor diagnóstico de la proteína C reactiva, y el impacto de los tratamientos previos en el desarrollo de esta complicación, de forma que aquellos pacientes menos pretratados o tratados con inhibidores del proteosoma eran aquellos con mayor riesgo de ES, riesgo que se reducía si no se empleaba factor estimulante de colonias de granulocitos o que desaparecía si se realizaba profilaxis con esteroides¹²⁻¹⁴.

Los estudios dirigidos a valorar la microangiopatía trombótica asociada al trasplante (TMA) han evidenciado que esta complicación requiere de tres desencadenantes sucesivos (*three-hit hypothesis*): la existencia de factores predisponentes inherentes al paciente y no modificables (sexo, raza, variantes genéticas, tratamientos previos); otros dependientes del propio TPH (acondicionamiento, radioterapia, compatibilidad) y, finalmente, el aspecto más relevante, la activación del complemento por la acción de los agentes empleados para la profilaxis

de la enfermedad injerto contra receptor (EICR), la propia EICR y la reactivación/infección por citomegalovirus. Para la activación de alguna de las tres vías del complemento y el depósito final de C5b-9 tras la activación endotelial, parece fundamental la producción de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Estas estructuras fibrilares son secretadas por los neutrófilos ante diversos estímulos y están formadas por cromatina y gránulos proteicos (elastasa, catepsina G, mieloperoxidasa, lactoferrina y gelatinasa).

Para afrontar todos estos estudios, establecimos un panel de biomarcadores BET (Tabla 2) que nos ha sido de mucha utilidad tanto para el estudio de la TMA como de muchas otras patologías como la infección por SARS-CoV-2, la sepsis, la toxicidad de los CAR-T, la EICR o la toxicidad de la ciclofosfamida post-TPH (CyPT)¹⁵.

Una de las aportaciones de nuestro grupo en este tema ha sido la modificación introducida en la técnica clásica para valorar *in vitro* los depósitos endoteliales de C5b-9 en la TMA y otras complicaciones de similar origen, como el síndrome hemolítico urémico atípico, la preeclampsia y el síndrome de HELLP. Mediante la adición a las CE en cultivo de sueros control, las imágenes obtenidas eran mucho más nítidas y fácilmente cuantificables, permitiendo confirmar el depósito de C5b-9 en el paciente en estudio, así como valorar la respuesta al tratamiento en función de la desaparición o persistencia del depósito (Fig. 1)¹⁶.

Nuestra experiencia en el tema nos ha permitido ser designados por la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) como expertos europeos en el proyecto internacional para la armonización de los criterios diagnósticos de esta enfermedad y en la actualidad estar en fase de redacción de los criterios de respuesta al tratamiento¹⁷.

Múltiples estudios han evidenciado una estrecha relación entre la TMA post-TPH y la complicación más frecuente de este procedimiento terapéutico, la EICR aguda. Así, la TMA se observa fundamentalmente en los casos de EICR resistentes al tratamiento esteroideo. En estos casos, el aumento de los niveles séricos y los depósitos de C5b-9 se observan desde el inicio de la EICR y antes de la aparición clínica de la TMA.

Esta observación adquiere todo el sentido si se recuerda que: a) la apoptosis diseminada de las CE es la primera lesión detectable en los modelos murinos de daño tisular agudo inducido por el trasplante de linfocitos alogénicos, y b) se ha demostrado que la muerte de las CE y la infiltración linfóide preceden a la lesión epitelial en la mucosa oral de los ratones. Es por

Tabla 2. Panel de biomarcadores *Barcelona Endothelium Team* (BET)

Biomarcadores BET	
sVCAM-1	NET
sTNFR1	sC5b-9
TM	VWF: Ag
ST2	ADAMTS13
Ang-2	A2-AP
PAI-1	

sVCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1 soluble; sTNFR1: receptor del factor de necrosis tumoral 1 soluble; TM: trombomodulina; ST2: *soluble suppression of tumorigenesis-2*; Ang-2: angiopoietina-2; NET: trampas extracelulares de neutrófilos; sC5b-9: C5b-9 soluble; VWF: Ag: factor von Willebrand Ag; A2-AP: α 2-antiplasmina; PAI-1 Ag: inhibidor del activador del plasminógeno Ag.

ello por lo que, hoy en día, se acepta que el daño endotelial contribuye al inicio de los procesos que conducen a la neovascularización y la inflamación que caracterizan a la EICR; no siendo una consecuencia de la EICR, sino el evento desencadenante¹⁸.

Por dicho motivo la EICR ha sido siempre objeto de estudio del BET. Así, hemos podido demostrar una clara relación entre marcadores de daño endotelial y desarrollo de EICR *in vivo* e *in vitro*¹⁹, y que los casos de EICR resistentes a esteroides muestran cambios proteómicos distintos a los de los pacientes sin esta complicación²⁰.

Uno de los objetivos desde la creación del BET fue estudiar los posibles agentes farmacológicos capaces de prevenir o revertir el daño endotelial tras el trasplante. A pesar del largo listado de posibles agentes con estas propiedades, los estudios publicados se limitan a los agentes antioxidantes, los bloqueantes de los canales del calcio, las estatinas y el sildenafil. Mediante estudios cooperativos con la Charité de Berlín pudimos demostrar en modelos animales que este último agente reduce la apoptosis y mejora la actividad metabólica de las CE *in vitro* en los casos de resistencia al tratamiento esteroideo²¹.

Sin embargo, el agente más utilizado es el defibrótico (DF), que se ha mostrado efectivo en: algunos casos de VOD (hasta > 50% de remisiones completas [RC] y supervivencias del 50-70% en el día +100); la TMA (77% de RC), normalmente asociada a recambios plasmáticos; algunos casos de malaria cerebral y de venooclusiones en la enfermedad de células falciformes, y disminuyendo la incidencia de EICR en niños. Finalmente, nuestro grupo mostró su capacidad de revertir la disfunción endotelial *in vitro*²².

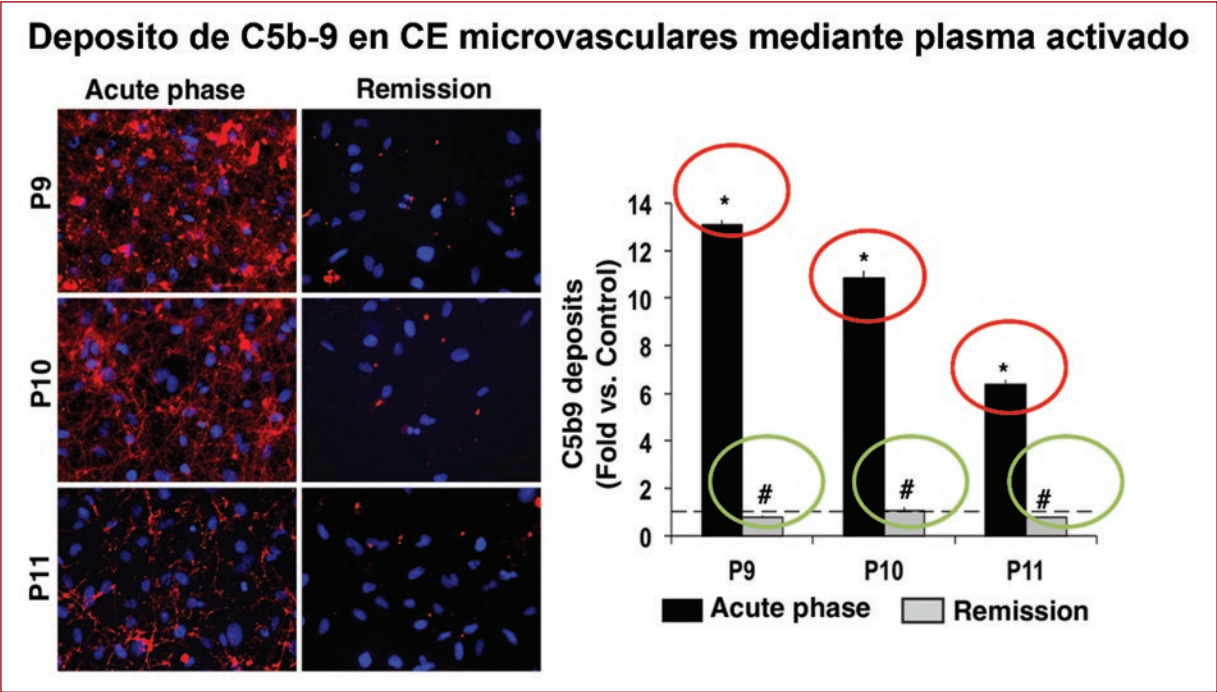


Figura 1. Depósito de C5b-9 en las células endoteliales microvasculares visualizadas mediante plasma activado. Imágenes de microscopia representativas de la tinción de la deposición de C5b-9 en células endoteliales (CE), inducida por plasma activado de la fase aguda y en remisión en tres pacientes. El diagrama de barras representa la cuantificación de C5b-9, las barras negras representan los resultados de la fase aguda y las barras grises representan la remisión. *Todos los valores en la fase aguda fueron estadísticamente superiores a los de las muestras de control ($p < 0,05$). #Todos los valores en remisión son estadísticamente inferiores a los de la fase aguda ($p < 0,05$).

Por ello, en 2016, iniciamos el estudio del mecanismo de acción del DF, evidenciando que se introduce exclusivamente en las CE, sin afectar a los polimorfonucleares, mediante un mecanismo de macropinocitosis, y que el DF queda confinado en el citoplasma sin entrar en el núcleo²³, y que es capaz de prevenir el daño endotelial tras el TPH^{22,24}, así como el daño endotelial de los inhibidores de la calcineurina⁸. De igual modo, los estudios del grupo de la Virgen de Arrixaca, (Murcia) con el que colaboramos, evidenciaron que el DF prevenía y corregía la EICR inducida en modelos murinos²⁵.

Gracias a todos estos estudios hemos podido rediseñar el listado de síndromes de disfunción endotelial tras el TPH, que hoy en día tienden a denominarse «síndromes vasculares endoteliales del TPH», quedando como se indica en la **tabla 3**²⁶.

Como conclusiones de estos conocimientos, y de otros muchos que no ha sido posible mencionar por la limitación de espacio, podemos decir:

- La disfunción endotelial es el factor desencadenante de varias complicaciones desarrolladas poco después del TPH.

Tabla 3. Síndromes vasculares endoteliales del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Síndrome de obstrucción sinusoidal
Síndrome de fuga capilar
Síndrome del injerto y síndrome de preinjerto
Microangiopatía trombótica asociada al trasplante
Síndromes de neumonía idiopática vascular:
Hemorragia alveolar difusa
Síndrome de fuga capilar pulmonar
Síndrome de dificultad respiratoria preinjerto
Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Enfermedad injerto contra receptor aguda

Adaptado de Carreras, 2024²⁶.

- Estas complicaciones postrasplante relacionadas con el endotelio se denominan síndromes vasculares endoteliales del TPH.
- A pesar de ser poco frecuentes, estas complicaciones se asocian a una elevada morbilidad relacionada con el TPH.
- El adecuado conocimiento de estos síndromes permite un diagnóstico precoz y la aplicación de medidas preventivas para reducir su morbilidad y la mortalidad.

- Es necesario investigar nuevos y mejores agentes capaces de prevenir o tratar estas complicaciones.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a las siguientes ayudas: Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social, Instituto de Salud Carlos III (FIS PI050153, FIS PI060260, FIS PI080156, FIS PI12/00832, FIS PI16/00133, FIS PI19/00888, FIS PI22/00684, FIS PI22/00240, PIE15/00027, DTS16/00133); Plan Nacional de I+D+I y cofinanciados por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) «Una manera de hacer Europa» (Spain); German José Carreras Leukaemia Foundation (R07/41v, DJCLS 11R/2016 and DJCLS 03R/2019); Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Generalitat de Catalunya (2005-SGR-00952, 2017-SGR-1531 y 2021-SGR-01118); Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF 2006-08003, SAF 2009-10365, SAF 2011-28214); Red HERACLES, Instituto de Salud Carlos III (RD06/0009/1003); Fundació la Marató de TV3 202026; Jazz Pharmaceuticals PLC/Gentium Inc. (IST-16-10355); Fundació Clínic, Barcelona (HCB/2020/0401); Programa CERCA/Generalitat de Catalunya y al grupo cooperativo BET (Barcelona Endothelium Team): Miquel Blasco, Alba Carmona, Pedro Castro, Blanca de Moner, Ginés Escolar, Silvia Escribano-Serrat, Sara Fernández, Francesc Fernández-Avilés, Carmen Martínez, Júlia Martínez-Sánchez, Enrique Mir, Patricia Molina, Ana Belén Moreno-Castaño, Marc Pino, M. Queralt Salas, María Suarez-Lledó, Sergi Torremade-Moix y Lina Youssef.

Bibliografía

- Carreras E, Díaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(12):1495-502.
- Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(11):1713-20.
- Carreras E, Graña A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11(1):21-6.
- Carreras E, Graña A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol.* 1993;66(2):77-80.
- DeLeve LD, Ito Y, Bethea NW, McCuskey MK, Wang X, McCuskey RS. Embolization by sinusoidal lining cells obstructs the microcirculation in rat sinusoidal obstruction syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(6):G1045-52.
- Palomo M, Díaz-Ricart M, Carbo C, Rovira M, Fernandez-Aviles F, Escolar G, et al. The release of soluble factors contributing to endothelial activation and damage after hematopoietic stem cell transplantation is not limited to the allogeneic setting and involves several pathogenic mechanisms. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(5):537-46.
- Palomo M, Díaz-Ricart M, Carbo C, Rovira M, Fernandez-Aviles F, Martínez C, et al. Endothelial dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation: role of the conditioning regimen and the type of transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(7):985-93.
- Carmona A, Díaz-Ricart M, Palomo M, Molina P, Pino M, Rovira M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(10):1439-45.
- Akil A, Zhang Q, Mumaw CL, Raiker N, Yu J, Velez de Mendizabal N, et al. Biomarkers for Diagnosis and prognosis of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(10):1739-45.
- Escribano-Serrat S, Rodríguez-Lobato LG, Charry P, Martínez-Cibrian N, Suárez-Lledó M, Rivero A, et al. Endothelial Activation and Stress Index in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Cytotherapy.* 2024;26(1):73-80.
- Mohy M, Malard F, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(7):749-54.
- Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, Fernández de Larrea C, Martínez C, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(9):1417-22.
- Moreno-Castaño AB, Palomo M, Torramadé-Moix S, Martínez-Sánchez J, Ramos A, Molina P, et al. An endothelial proinflammatory phenotype precedes the development of the engraftment syndrome after autologous Hct. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):721-8.
- Martínez-Sánchez J, Palomo M, Torramadé-Moix S, Moreno-Castaño AB, Rovira M, Gutiérrez-García G, et al. The induction strategies administered in the treatment of multiple myeloma exhibit a deleterious effect on the endothelium. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(12):2270-8.
- Moreno-Castaño AB, Salas MQ, Palomo M, Martínez-Sánchez J, Rovira M, Fernández-Avilés F, et al. Early vascular endothelial complications after hematopoietic cell transplantation: Role of the endotheliopathy in biomarkers and target therapies development. *Front Immunol.* 2022;13:1050994.
- Palomo M, Blasco M, Molina P, Lozano M, Praga M, Torramadé-Moix S, et al. Complement Activation and Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(12):1719-32.
- Schoettler ML, Carreras E, Cho B, Dandoy CE, Ho VT, Jodele S, et al. Harmonizing definitions for diagnostic criteria and prognostic assessment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a report on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(3):151-63.
- Penack O, Socié G, van den Brink MR. The importance of neovascularization and its inhibition for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117(16):4181-9.
- Mir E, Palomo M, Rovira M, Pereira A, Escolar G, Penack O, et al. Endothelial damage is aggravated in acute GvHD and could predict its development. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(9):1317-25.
- Martínez-Sánchez J, Palomo M, Pedraza A, Moreno-Castaño AB, Torramadé-Moix S, Rovira M, et al. Differential protein expression in endothelial cells exposed to serum from patients with acute graft-vs-host disease, depending on steroid response. *J Cell Mol Med.* 2023;27(9):1227-38.
- Cordes S, Mokhtari Z, Bartosova M, Mertlitz S, Riesner K, Shi Y, et al. Endothelial damage and dysfunction in acute graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2021;106(8):2147-60.
- Martínez-Sánchez J, Hamelmann H, Palomo M, Mir E, Moreno-Castaño AB, Torramadé S, et al. Acute graft-vs.-host disease-associated endothelial activation in vitro is prevented by defibrotide. *Front Immunol.* 2019;10:2339.
- Palomo M, Mir E, Rovira M, Escolar G, Carreras E, Díaz-Ricart M. What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. *Blood.* 2016;127(13):1719-27.
- Palomo M, Díaz-Ricart M, Rovira M, Escolar G, Carreras E. Defibrotide prevents the activation of macrovascular and microvascular endothelia caused by soluble factors released to blood by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:497-506.
- García-Bernal D, Palomo M, Martínez CM, Millán-Rivero JE, García-Guillén AI, Blanquer M, et al. Defibrotide inhibits donor leucocyte-endothelial interactions and protects against acute graft-versus-host disease. *J Cell Mol Med.* 2020;24(14):8031-44.
- Carreras E, Díaz-Ricart M, Jodele S, Penack O, Vasu S. Early Complications of Endothelial Origin. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco E, Kröger N, Carreras E, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 8th ed: Springer; 2024. Chapter 42.