

## Xenotrasplantes La próxima frontera en el reemplazo de órganos

Un periodista italiano le preguntó al Profesor Thomas Starzl: *¿Cree usted que en los próximos años será posible lograr un hombre "rompecabezas" reconstruido con órganos provenientes de otros seres humanos?* En la década de los noventa, Starzl, pionero y uno de los hombres que más ha hecho por la trasplantología le contestó: *¿Posible?, existen ya varios ejemplos de seres humanos viviendo con combinaciones de corazón y pulmones, páncreas y riñón, corazón e hígado, hígado, intestino y páncreas...y combinaciones diversas ya se están llevando a cabo con éxito<sup>1</sup>*. Y es que en las tres décadas que van desde 1950 a 1980 la trasplantología saltó desde la imposibilidad hasta un desarrollo terapéutico pocas veces alcanzado por otras disciplinas médicas en tan poco tiempo. ¿Qué limita entonces semejante éxito terapéutico?: el punto es claro, las técnicas quirúrgicas y el sostén intraoperatorio han llegado a un punto notable de desarrollo en el cual es concebible realizar prácticamente cualquier reemplazo de uno o más órganos con tasas de éxito totalmente aceptables. Las modernas terapias inmunosupresoras tienen cada vez menos efectos adversos, siendo más efectivas y específicas. La recuperación post-trasplante ha llegado a resultados sorprendentes donde no es raro ver un paciente trasplantado de hígado irse de alta en una semana. Sin embargo, como en una metáfora trasplantológica malthusiana de ofertas y demandas, vemos crecer las listas de demandantes de órganos (receptores) y mantenerse estables las de oferentes (donantes efectivos). Las explicaciones del fenómeno abundan y las potenciales soluciones también, sin embargo el problema persiste y promete hacerse inmanejable en los próximos años<sup>2,3</sup>.

En Argentina a fines de 2002, 5061 pacientes esperaban un riñón, mientras que durante todo el 2002 sólo se habían implantado 377 riñones y se habían procurado 241 órganos de donantes cadavéricos\*. Si bien la situación de Argentina en este campo dista de ser óptima, la mejor situación de otros países tampoco lograría un equilibrio entre receptores y donantes efectivos<sup>4</sup>.

Una alternativa terapéutica ante la situación arriba mencionada provendría principalmente del xenotrasplante, el injerto de células, tejidos u órganos de una especie a otra<sup>5</sup>. La solución a la falta de donantes apropiados en número y condiciones funcionales ha sido presentada en forma elegante y atractiva: granjas de animales criados en condiciones adecuadas de seguridad biológica para ser utilizados en forma programada como donantes de sustitutos de tejidos para seres humanos. Esta era la expectativa en la década del 90 en el momento en que se efectuaba el primer congreso mundial de xenotrasplantes en Minnesota, EE.UU. y Starzl había efectuado recientemente dos xenotrasplantes de hígado. A pesar de dicho optimismo y de que los últimos 10 años no han sido estériles en progresos científicos, el xenotrasplante no es aún una realidad clínica. Las barreras a la utilización de órganos animales en seres humanos se presentan en tres frentes principales<sup>6</sup>: 1. Respuesta inmune; 2. Potenciales zoonosis emergentes; 3. Funcionalidad inapropiada.

---

\* Fuente: INCUCAI, Argentina ([www.incucai.gov.ar](http://www.incucai.gov.ar)) 2003

La respuesta inmune inmediata por parte del ser humano a tejidos vascularizados de especies discordantes\*\* se evidencia en el órgano trasplantado por una trombosis masiva. Esta forma de rechazo, denominada hiperaguda, se caracteriza en el endotelio por la denominada activación en la cual este pasa de tener propiedades anticoagulantes, de barrera a macromoléculas, efectos antiinflamatorios y de control de la producción de radicales libres, a perder esas propiedades con la consecuente disgregación mecánica de la célula endotelial, el rápido montaje local de la cascada de la coagulación y un fenómeno inflamatorio inespecífico. Este tipo de rechazo es mediado por anticuerpos naturales anti-galactosa a 1-3 gal, presentes en el ser humano y primates del viejo mundo en etapas tempranas postnatales. El blanco de estos anticuerpos son epítopes de galactosa presentes en el endotelio de las especies discordantes<sup>7</sup>. El efector de la respuesta hiperaguda es el sistema del complemento y se cree que la respuesta no es autolimitada por la ineficacia de las moléculas endoteliales reguladoras del complemento en un ambiente xenogéneo. Las moléculas reguladoras del complemento CD59, DAF y CRF serían específicas de especie y por lo tanto dichas moléculas porcinas no pueden limitar la respuesta del complemento humano<sup>8</sup>. La solución a este problema se planteó desde la ingeniería genética a dos niveles: la generación de animales transgénicos que expresen en el endotelio reguladores humanos del complemento, u obtención de animales *knock-out* para el gen de la galactosil transferasa (ausente en el ser humano). Ambas aproximaciones han sido logradas, a pesar de lo cual persiste otro obstáculo inmunológico no común en allotrasplante<sup>9</sup>. El rechazo vascular tardío es una respuesta a un órgano xenogéneo debido a una combinación de mecanismos celulares y humorales asociados a una incompatibilidad local en las citoquinas reguladoras. En el momento actual se están ensayando diversas terapéuticas farmacológicas que podrían ser efectivas<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista infectológico, además de las zoonosis conocidas y perfectamente controlables, hay evidencias de retrovirus endógenos porcinos (PERVs) los cuales, al menos *in vitro*, podrían ser patógenos para células humanas<sup>11</sup>. Las estrategias en este sentido se orientan a la detección molecular en los receptores de órganos xenogéneos y al desarrollo de vacunas anti-PERV de potencial uso profiláctico en los receptores humanos<sup>13</sup>. Ambos terrenos están en pleno desarrollo y en este sentido el trabajo de Perez C. y colaboradores en la página 305 podría ser de utilidad<sup>12</sup>. Sin embargo, los estudios preliminares en receptores humanos que por diversos motivos han recibido tejidos porcinos no muestran evidencias de patogenicidad, o aun la presencia de PERVs o su material genético en circulación<sup>14</sup>. De todas maneras la xenoinfectología y el estudio de las infecciones emergentes como consecuencias de las nuevas terapias basadas en tejidos xenogéneos recién se está desarrollando, y tal como ha pasado en la infectología clásica, se irán descubriendo nuevos potenciales patógenos con la consiguiente contrapartida de desarrollo de vacunas y tratamientos<sup>15</sup>.

Una cuestión no menor es la de la capacidad funcional de los tejidos porcinos en un ambiente humano. Si bien diversas proteínas xenogéneas han sido utilizadas terapéuticamente en la era preingeniería genética, también se sabe que estas proteínas tienen al menos capacidades antigénicas que podrían limitar a largo plazo su función. El problema con los órganos trasplantados podría ser mayor ya que se trata de una red de interacción molecular de miles de proteínas. Por el momento los pacientes que han estado en contacto con órganos porcinos para su sostén transitorio antes del trasplante hepático, han mostrado una mejora de sus funciones que pueden ser explicadas en principio por la acción fisiológica del órgano xenogéneo.

---

\*\* En general se denominan discordantes desde el punto de vista inmunológico a aquellas especies distantes filogenéticamente y que presentan discordancias marcadas a nivel de los antígenos de histocompatibilidad. Mientras que los denominados "monos del viejo mundo" como el chimpancé son concordantes con el ser humano, los "monos del nuevo mundo" son discordantes, como así también en general el cerdo, una de las principales especies consideradas como potenciales donantes.

Independientemente de las barreras antes mencionadas, el xenotrasplante sigue siendo una opción terapéutica frente a las demandas crecientes de órganos. Si bien los escollos en los órganos vascularizados parecen ser formidables, una esperanza se abre con la posibilidad de uso de células porcinas para la construcción de órganos bioartificiales o para trasplante celular. Al menos tres terrenos de aplicación están abiertos a la clínica, el hígado bioartificial<sup>15</sup>, el trasplante de islotes pancreáticos en diabéticos tipo I<sup>16</sup> y el controversial terreno del trasplante neuronal. Este último es sin duda la última frontera aunque ineludible, si se piensa que es el único terreno en el cual la donación de órganos y tejidos tal cual como está planteada actualmente (muerte cerebral), sería inefectiva y se debería pensar en fuentes alternativas de células<sup>17</sup>.

Pablo Argibay

Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental,  
Hospital Italiano de Buenos Aires

e-mail: pablo.argibay@hospitalitaliano.org.ar

1. Thomas E. Starzl. The puzzle people: memoirs of a transplant surgeon. Philadelphia: University of Pittsburgh Press, 1992, p. 3.
2. Siminoff LA, Gordon N, Hewlett J, Arnold RM. Factors influencing families' consent for donation of solid organs for transplantation. *JAMA* 2001; 4; 286: 71-7.
3. Cantarovich F. Improvement in organ shortage through education. *Transplantation* 2002; 73: 1844-6.
4. Castagna R, Pose A, Izrastzoff T, Albornoz M, Valdez P. Procuración de órganos y tejidos: Dificultades para la implementación de la misma. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2001; 53: 3-19.
5. Dooldeniya MD, Warrens AN. Xenotransplantation: where are we today? *J R Soc Med* 2003; 96: 111-7.
6. Dorling A, Riesbeck K, Warrens A, Lechler R. Clinical xenotransplantation of solid organs. *Lancet* 1997; 349: 867-71.
7. Sandrin MS, McKenzie IF. Gal alpha (1,3)Gal, the major xenoantigen(s) recognised in pigs by human natural antibodies. *Immunol Rev* 1994; 141: 169-90.
8. Dalmaso AP, Platt JL, Bach FH. Reaction of complement with endothelial cells in a model of xenotransplantation. *Clin Exp Immunol* 1991; 86 (Suppl 1): 31-5.
9. Schuurman HJ, Pino-Chavez G, Phillips MJ, Thomas L, White DJ, Cozzi E. Incidence of hyperacute rejection in pig-to-primate transplantation using organs from hDAF-transgenic donors. *Transplantation* 2002; 73: 1146-51.
10. Bach FH, Winkler H, Ferran C, Hancock WW, Robson SC. Delayed xenograft rejection. *Immunol Today* 1996; 17: 379-84.
11. Blusch JH, Patience C, Martin U. Pig endogenous retroviruses and xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2002; 9: 242-51.
12. Pérez C, Wylie D, López O. Variable kappa gene usage in swine antibodies. *Medicina (Buenos Aires)* 2003, 63: 305-8.
13. Herring C, Cunningham DA, Whittam AJ, Fernandez-Suarez XM, Langford GA. Monitoring xenotransplant recipients for infection by PERV. *Clin Biochem* 2001; 34: 23-7.
14. Chmielewicz B, Goltz M, Franz T, et al. A novel porcine gammaherpesvirus. *Virology* 2003; 308: 317-29.
15. Millis JM, Cronin DC, Johnson R, et al. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation* 2002; 74: 1735-46.
16. Korsgren O, Buhler LH, Groth CG. Toward clinical trials of islet xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2003; 10: 289-92.
17. Borlongan CV, Sanberg PR. Neural transplantation for treatment of Parkinson's disease. *Drug Discov Today* 2002; 7: 674-82.