

AVANCES Y RETOS EN
**INVESTIGACIÓN
EN EL TRASPLANTE
DE ÓRGANOS**



La Fundación Ramón Areces, junto con la Universidad CEU San Pablo, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) organizaron, el día 25 de Octubre de 2019, un simposio internacional centrado en los últimos avances en investigación relacionados con el trasplante de órganos. En esta jornada se abordaron los principales avances en investigación en trasplantes, así como la idea de promover una red española de investigación en trasplante de órganos que aborde los retos clínicos que permitan mejorar las terapias actuales, mejore la supervivencia de los órganos transplantados y aumente la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

JORDI CANO OCHANDO (*Instituto de Salud Carlos III*)

ESTANISLAO NISTAL VILLÁN (*Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU*)

En la actualidad el 20% del total de trasplantes son realizados a pacientes re-trasplantados, lo que contribuye a aumentar la diferencia entre la oferta y la demanda de órganos donados

El trasplante de órganos es la única opción terapéutica para evitar la muerte de personas enfermas que sufren un daño irreversible en uno de sus órganos (hígado, corazón, pulmón, intestino, páncreas y riñón). El trasplante de órganos soluciona un problema de salud pública de primer orden y permite prolongar la vida de miles de personas con problemas severos en algunos de sus órganos vitales.

Desde el año 1992, España es líder mundial en donaciones y en trasplantes realizados, tanto en el número total de intervenciones como en trasplantes por habitante. En el año 2018, España registró un total de 2.241 donantes (48 donantes por millón de habitantes). Esta alta tasa de donación permitió que se realizara un total de 5.321 trasplantes de órganos sólidos: 3.313 renales, 1.230 hepáticos, 321 cardíacos, 369 pulmonares, 82 de páncreas y 6 de intestino delgado. Este alto porcentaje de trasplantes realizados supone un aumento significativo del 10% con respecto al año anterior. Sin embargo, el número de pacientes en lista de espera para recibir un trasplante aumentó en un 35% con respecto al año anterior. Esta diferencia entre la oferta y la demanda de órganos es el problema fundamental del trasplante y principal causa de que cada año mueran más de 100 personas esperando un trasplante en España.

Históricamente, los inmunólogos y médicos especialistas en trasplantes han intentado desarrollar protocolos terapéuticos que bloquean el sistema de defensa de nuestro cuerpo: el sistema inmune. Pero la respuesta del sistema inmune es compleja, ya que ocurre en diferentes fases temporales y es mediada por distintas células. La primera fase de la respuesta inmune es la denominada respuesta innata. Esta respuesta tiene un

tiempo de acción muy rápido y está mediado por células mieloides (macrófagos). La segunda fase de la respuesta inmune es la denominada respuesta adaptativa. Esta respuesta tiene un tiempo de acción más lento, produciéndose después de la respuesta innata, y está mediada por las células linfoides (linfocitos T y B).

En el pasado, los científicos desarrollaron terapias dirigidas hacia la segunda fase del sistema inmune, el sistema adaptativo, debido a estudios llevados a cabo por el Dr. Miller, en 1961, que demostraron que los linfocitos T son necesarios y suficientes para inducir el rechazo del trasplante. En consecuencia, se han desarrollado varios agentes terapéuticos hacia la segunda fase del sistema inmunitario que, a pesar de que han producido resultados importantes, no son perfectas, ya que las tasas de supervivencia a largo plazo de los trasplantes son subóptimas, lo que subraya la necesidad de enfoques adicionales de regulación inmunológica.

Los recientes avances en nuestra comprensión de los mecanismos de rechazo del órgano transplantado han demostrado que la primera fase de la respuesta inmune, el sistema innato, es el responsable de iniciar el rechazo del trasplante. Estas investigaciones son consistentes con los datos clínicos de hace más de tres décadas, que indicaban que células del sistema inmune innato representan la mayoría de las células en el órgano transplantado durante los episodios de rechazo severo. A pesar del progreso en el conocimiento de las vías por las cuales los macrófagos promueven el rechazo del trasplante, los mecanismos por los cuales estas células inmunes innatas median la pérdida del órgano transplantado no se comprenden completamente.



Fotografía de los ponentes y organizadores del evento. De izquierda a derecha: James Hutchinson, Rafael Correa Rocha, Estanislao Nistal Villán, Coral Barbas, Estela Paz Artal, Raquel Yotti, José María Medina, Jordi Cano Ochando, Basak Uygun, Willem Mulder, Elisabeth Coll y Joren Madsen.

Para inducir tolerancia al órgano procedente de otro cuerpo, los pacientes que encuentran un donante compatible y reciben un trasplante, son tratados diariamente mediante fármacos que previenen el rechazo del órgano trasplantado. Debido al uso de estos fármacos inmunosupresores los resultados de supervivencia de órganos trasplantados a corto plazo es excepcional, con un porcentaje de rechazo por debajo del 10% durante el primer año. Sin embargo, el tratamiento continuado con fármacos inmunosupresores tiene efectos secundarios severos que incluyen el alto riesgo de infección, diabetes, enfermedades cardiovasculares, aparición de cáncer y toxicidad metabólica por fallo renal entre otros problemas, lo que compromete la supervivencia del órgano trasplantado y del paciente a largo plazo. Consecuentemente, solo la mitad de los órganos trasplantados son funcionales 10 años después del trasplante, por lo que una gran mayoría de pacientes trasplantados recibirá un segundo, o un tercer órgano, dependiendo de la edad del paciente trasplantado, a lo

largo de su vida. En la actualidad, el 20% del total de trasplantes son realizados a pacientes re-trasplantados, lo que contribuye a aumentar la diferencia entre la oferta y la demanda de órganos donados.

Existe una necesidad urgente de reducir el uso de fármacos inmunosupresores para mejorar la supervivencia a largo plazo del órgano trasplantado. A pesar de los esfuerzos para utilizar estos agentes inmunosupresores de manera menos tóxica, ningún régimen alternativo ha desafiado seriamente el uso casi universal de estos medicamentos.

Inducir la tolerancia de un tejido trasplantado

Dentro de los temas que se expusieron en el simposio, el Dr. Madsen, director del Centro de Trasplantes del *Massachusetts General Hospital* en Boston y Co-Director del Centro de Investigación en Trasplantes asociado a la Universidad de Harvard,

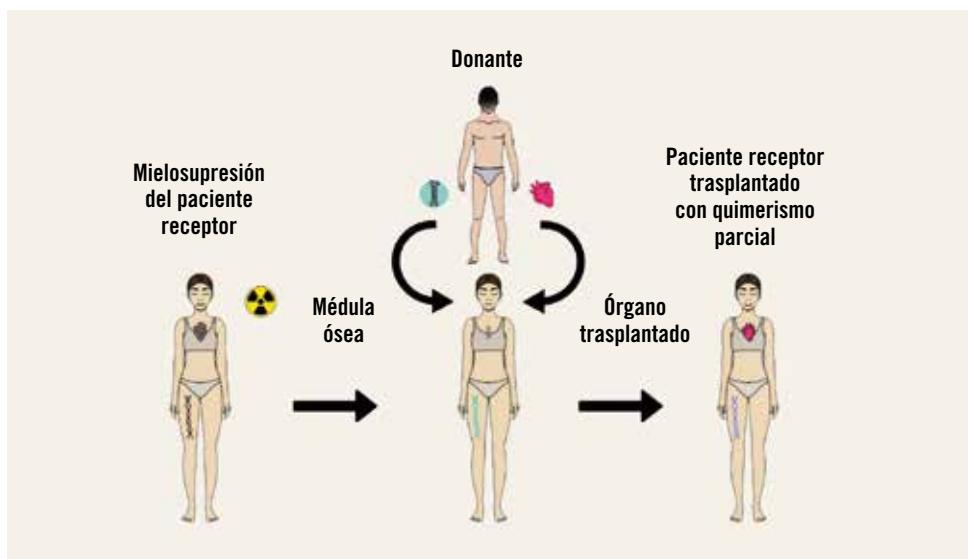


Figura 1: Quimerismo parcial. El paciente receptor del trasplante recibe una irradiación para eliminar sus células hematopoyéticas. Posteriormente, recibe al mismo tiempo el trasplante de células hematopoyéticas de la médula ósea del donante al mismo tiempo que recibe el trasplante del órgano. Este procedimiento garantiza la ausencia de rechazo al órgano transplantado por parte del sistema inmune ya que tienen el mismo origen.

expuso resultados sobre las distintas aproximaciones que se han realizado a lo largo de la historia para inducir la tolerancia de un tejido transplantado en un receptor del trasplante, tanto en modelos animales como en humanos.

El reto de inducir tolerancia radica en tratar de: a) prevenir que un órgano transplantado de un donante sea reconocido por el receptor como un órgano extraño, o b) inhibir el ataque de la respuesta inmune que trata de eliminar al órgano transplantado como algo extraño. Para prevenir estos procesos, el uso de distintos agentes inmunosupresores como la Ciclosporina A (CSA), Tacrolimus, Mycophenolato de Mofetilo (MMF) o la Prednisona, buscan prevenir la activación de los distintos componentes del sistema inmune tales como las células T y B. Sin embargo, el uso de por vida de fármacos inmunosupresores en el paciente receptor están asociados a problemas de toxicidad y efectos secundarios como se ha indicado anteriormente y que afectan gravemente a

la calidad de vida y llegan a comprometer la supervivencia del paciente.

Quimerismo: una estrategia que induce tolerancia en humanos

Una de las posibles estrategias para inducir tolerancia inmunológica y evitar el uso de fármacos inmunosupresores es el quimerismo parcial. Esta estrategia se basa en trasplantar la médula ósea del donante, similar al procedimiento empleado en pacientes con linfomas, junto con el órgano en cuestión. Para esta estrategia de trasplante (Figura 1), tanto la médula como el órgano transplantado proceden del mismo donante. Además, en el proceso de trasplante se induce la eliminación de las células inmunes del paciente receptor mediante irradiación, al tiempo que se le introducen células hematopoyéticas procedentes de la médula ósea del

El modelo español de donación de trasplantes ha sido muy exitoso y debe de tener un reflejo o un paralelismo con un modelo eficiente en una red de investigación en trasplantes

donante junto con el órgano a trasplantar (corazón, hígado, riñón...).

Así pues, las células inmunológicas del receptor que reconocen y rechazan el órgano donante son reemplazadas por las células inmunológicas del donante, que no reconocen ni rechazan el órgano trasplantado. Esta estrategia tiene una gran ventaja sobre las técnicas de trasplante actuales y es que el problema de rechazo inmune del órgano trasplantado desaparece. Además, esta metodología previene los problemas derivados de la ingesta diaria y de por vida de fármacos inmunosupresores, como son las infecciones, diabetes, insuficiencia renal o enfermedades cardiovasculares asociadas al tratamiento. Por consiguiente, la esperanza de vida de los pacientes trasplantados de médula ósea y órgano sólido aumenta, al tiempo que desaparece la necesidad de sucesivos trasplantes debidos al fallo del órgano trasplantado con los años.

Sin embargo, una de las posibles consecuencias negativas de la inducción de la tolerancia en el paciente receptor mediante quimerismo parcial, es que las células hematopoyéticas procedentes de la médula ósea del donante reconozcan al receptor del trasplante como extraño, induciendo una reacción inmune denominada respuesta del injerto frente al receptor (GvHD por sus siglas en inglés). Esta respuesta es muy difícil de predecir y generalmente resulta en la muerte del paciente trasplantado. Así pues, los retos a los que se enfrenta el tratamiento de quimerismo parcial para la inducción de tolerancia a trasplantes radican en la complejidad del proceso. El donante del órgano trasplantado es el mismo donante de médula ósea por lo que el proceso implica a varias especialidades clínicas que requieren un alto grado de especialización y de coordina-

ción. De lograr que la donación de médula ósea sea aceptada por el paciente y no haya complicaciones como la GvHD de manera consistente, esta estrategia lograría el reto de tener un trasplante de órgano permanente sin la necesidad de un tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores.

Bioingeniería tisular: una fuente ilimitada de órganos

La ingeniería de tejidos y la generación de órganos bio-artificiales representan un enfoque prometedor para abordar el problema de la escasez de órganos para trasplante. El desarrollo de órganos generados por bioingeniería a partir de estructuras tridimensionales es una perspectiva innovadora que integra enfoques multitemáticos de áreas como la ingeniería tisular, la biología de células madre y la inmunología del trasplante. Esta tecnología permitiría generar una fuente ilimitada de órganos funcionales para su uso en la clínica, lo que supondría una revolución en este campo de la medicina.

La descelularización-recelularización de órganos (ODR) ha establecido el uso potencial de la matriz extracelular (ECM) para el desarrollo de órganos bioartificiales que han sido trasplantados en modelos animales. Así pues, la incapacidad de producir estructuras tridimensionales de órganos ha sido resuelta recientemente por protocolos de descelularización de tejido, que consisten en la eliminación de todas las células hasta que sólo queda la matriz extracelular del órgano donado. Tras el proceso de descelularización, el órgano donante se reconstituye con células del paciente receptor hasta que está listo para el trasplante. Así pues, la ODR repre-

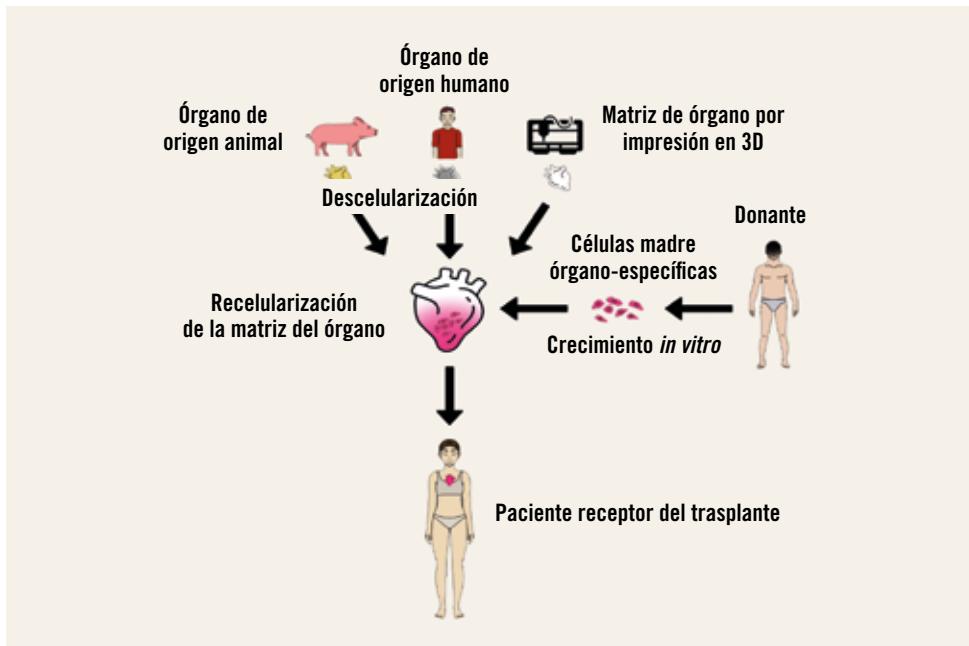


Figura 2: Bioingeniería tisular. La escasez de órganos ha impulsado una línea de trabajo que usa órganos no utilizables de donantes, órganos de animales o estructuras orgánicas impresas con impresoras de 3D como fuentes de matrices para la generación de órganos sanos. Una vez la matriz carente de células se rellena con células viables de un donante, el órgano reconstituido podría implantarse en un paciente y volver a tener su función.

senta una aplicación terapéutica potencial para la generación de una fuente ilimitada de órganos donantes para el trasplante.

Una de las ponencias con las que contamos en el simposio sobre trasplantes fue ofrecida por la Dra. Basak Uygun de la Universidad de Harvard. La doctora Uygun es una pionera en la utilización de órganos humanos no funcionales para aumentar el suministro de órganos trasplantables. En su ponencia, la Dra. Uygun expuso las distintas aproximaciones que se están abordando en la actualidad para la generación de estructuras tridimensionales de hígados humanos. Para la generación de un órgano funcional se puede recurrir a estructuras o andamios sobre los que construir un órgano funcional. Sobre ese andamio es necesario consolidar estructuras celulares que permitan realizar la función que cada célula tiene dentro del tejido. Este proceso no solo tiene

que garantizar que las células se posicen en los lugares adecuados, sino que también es necesario garantizar una correcta fuente de nutrientes y de oxígeno. Para conseguir esto, es necesario reconstituir los vasos sanguíneos mediante células endoteliales que permitan el tránsito de fluidos.

Existen tres aproximaciones para la generación de estructuras tridimensionales (Figura 2). Una de las posibles estrategias consiste en usar órganos desechados para el trasplante porque el donante se encuentra en parada cardíaca, o porque se ha superado el periodo de isquemia recomendado durante el traslado del órgano. La generación de órganos funcionales, en este caso, implica la eliminación de las células del donante que posteriormente son sustituidas por hepatocitos del receptor en el caso del trasplante de hígado. Como fuente de células que permitan la reconstrucción del órgano se puede

usar células madre específicas del órgano en cuestión y que sean cultivadas en las condiciones adecuadas para que se diferencien en las células funcionales deseadas.

Una segunda posibilidad es usar órganos de animales como fuentes de estructuras sobre las que generar órganos funcionales humanos. En este caso, aunque las células del animal sean funcionales, sería necesario también sustituirlas para prevenir el reconocimiento de estas por parte del paciente trasplantado y sustituirlas por células humanas viables, de la misma manera que la opción que emplea órganos humanos no funcionales expuesta anteriormente. La matriz extracelular está compuesta por materiales inertes al sistema inmunitario como el colágeno, la laminina y la fibronectina, por lo que el uso de órganos descelularizados de cerdo, supondría una fuente ilimitada de estructuras tridimensionales para la generación de órganos bio-artificiales.

Una tercera posibilidad es generar estructuras biológicas mediante impresoras de 3D que sean capaces de recrear, por un lado, una matriz sobre la que colocar las células adecuadas y, por otro, el posicionamiento de las células funcionales en el orden necesario para poder recrear la función deseada. En la actualidad, existen empresas especializadas en la impresión de tejidos bioartificiales por lo que, aunque todavía falten varios años para la disponibilidad de hígados generados a través de la ingeniería tisular, esa brecha se está cerrando quizás incluso más rápido de lo que crece la demanda de órganos.

Este tipo de trasplantes presentan todavía una serie de inconvenientes. En el caso de usar órganos no útiles para uso en trasplante directo de origen humano, la descelularización del órgano reviste una serie de inconvenientes que hacen que dependiendo del hígado y de su estado no sea completa, lo que dificulta uno de los fines que se persiguen al remover las células, como es la reacción inmunológica frente a las mismas.

El uso de órganos animales para el

trasplante es un aspecto en el que se lleva trabajando unos años. De hecho, se han conseguido avances muy interesantes en este sentido al lograr la supervivencia, por ejemplo, de trasplantes de cerdo a mono. En este sentido, aunque las dos especies animales son distantes y el rechazo del sistema inmune a otra especie distinta es muy fuerte, el uso de estrategias inmunosupresoras adecuadas permite, al menos en este modelo preclínico, conseguir la viabilidad del tejido trasplantado. En un futuro, es posible que tratamientos inmunosupresores adecuados sean capaces de permitir la tolerancia a este tipo de trasplantes entre distintas especies.

Por otro lado, los procesos de celularización de las matrices de órganos de origen humano o animal no es un proceso simple, ya que un órgano no está formado únicamente por un único tipo de células, sino que se requiere la reconstrucción de una estructura biológica compleja con distintos tipos celulares que ocupen posiciones determinadas en el espacio tridimensional del órgano. De hecho, uno de los problemas que se han observado cuando se ha tratado de implantar este tipo de órganos en modelos animales es que el órgano trasplantado deja de tener ninguna vitalidad a las pocas horas de ser trasferido al animal receptor. Por último, la generación de tejidos mediante impresoras de 3D es un proyecto muy interesante pero que requiere aun un desarrollo en el campo de la bioingeniería muy grande.

Nanoinmunoterapia como control de la inmunidad entrenada en trasplantes

El control de la respuesta inmunológica del paciente frente al órgano trasplantado es uno de los principales retos que se tienen que abordar para lograr la supervivencia de un trasplante. Ya que las terapias inmunosupresoras actuales son causantes de una serie de problemas asociados que terminan

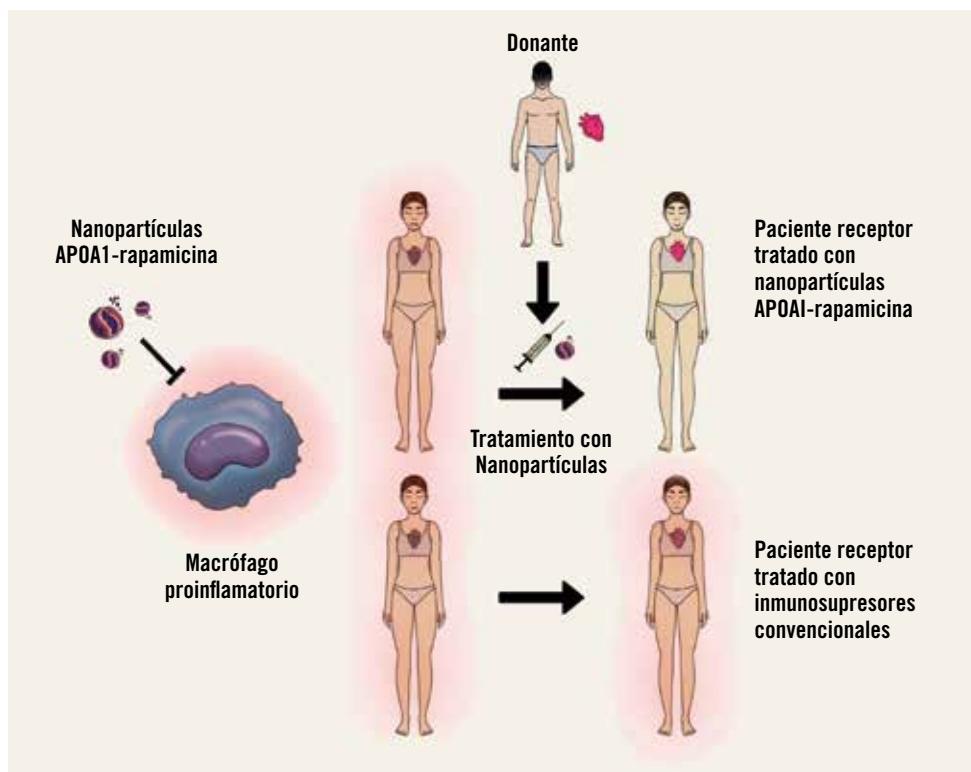


Figura 3: Nanoterapia tolerogénica. Los tratamientos tolerogénicos tradicionales implican una inducción de la tolerancia a nivel sistémico que tiene efectos adversos en todo el cuerpo del paciente, más allá del órgano trasplantado. La tolerancia convencional inhibe solamente la respuesta adaptativa frente al trasplante. El uso de nanoterapia órgano específica permitiría la inducción de la tolerancia únicamente en el órgano trasplantado, lo que permitiría prevenir la toxicidad de los tratamientos actuales. El uso de nanopartículas APOA1 cargadas con rapamicina se ha probado como una posible estrategia para conseguir este objetivo. La infusión de esta terapia durante un trasplante induce una tolerancia que se circunscribe principalmente al órgano trasplantado.

por afectar a distintos órganos y funciones vitales del paciente trasplantado, existe una necesidad urgente de reducir o sustituir, el uso de fármacos inmunosupresores actuales para mejorar la supervivencia a largo plazo del órgano trasplantado y del paciente. En la actualidad, ningún régimen de inmunosupresión alternativo ha desafiado seriamente el uso casi universal de estos medicamentos inmunosupresores que se han indicado al principio de este artículo.

Para mejorar la calidad de vida del paciente y eliminar o minimizar los efectos adversos de las terapias inmunosupresoras, se están investigando nuevas estrategias terapéuticas. Una de las líneas más avanzadas

en este sentido es el desarrollo de la nanoterapia órgano-específica. Esta terapia implica el uso de partículas de escala nanoscópica que puedan actuar como vectores o elementos trasportadores de fármacos adaptados al órgano en cuestión. En el caso de la nanoterapia tolerogénica, las partículas transportan los fármacos que inducen tolerancia al órgano trasplantado, evitando de esa manera un efecto no deseado en otras partes del cuerpo (Figura 3).

En el Simposio sobre trasplantes contamos con la presencia del Dr. Willem Mulder, catedrático del Departamento de Radiología del Hospital Monte Sinaí en Nueva York, donde dirige el programa de nanome-

dicina en el Instituto de Imagen Molecular y Trasnacional. Su trabajo está centrado en el desarrollo de nanopartículas con especificidad diferencial para modular la respuesta inmunológica. El Dr. Mulder expuso distintas posibilidades en el uso de nanopartículas y en concreto una aplicación de estas para suprimir la inmunidad entrenada en el órgano trasplantado.

La inmunidad entrenada hace referencia a la capacidad de las células inmunes innatas de actuar con cierta memoria inmunológica de manera que, bajo ciertos estímulos que se producen durante el trasplante de órganos, los macrófagos entrenados son capaces de inducir la activación del sistema inmune adaptativo y el rechazo del trasplante. Dicha memoria está determinada por modificaciones epigenéticas asociadas al ADN celular y, en concreto, a determinados genes relacionados con la inflamación. El marcaje epigenético consiste en pequeñas modificaciones químicas de las histonas, asociadas al ADN, que condicionan la accesibilidad de proteínas denominadas factores de transcripción a dicho ADN. La fuerza con que el ADN esté asociado a las histonas permite que su información sea más accesible o menos, y pueda ser trascrita y más tarde traducida a proteínas pro-inflamatorias.

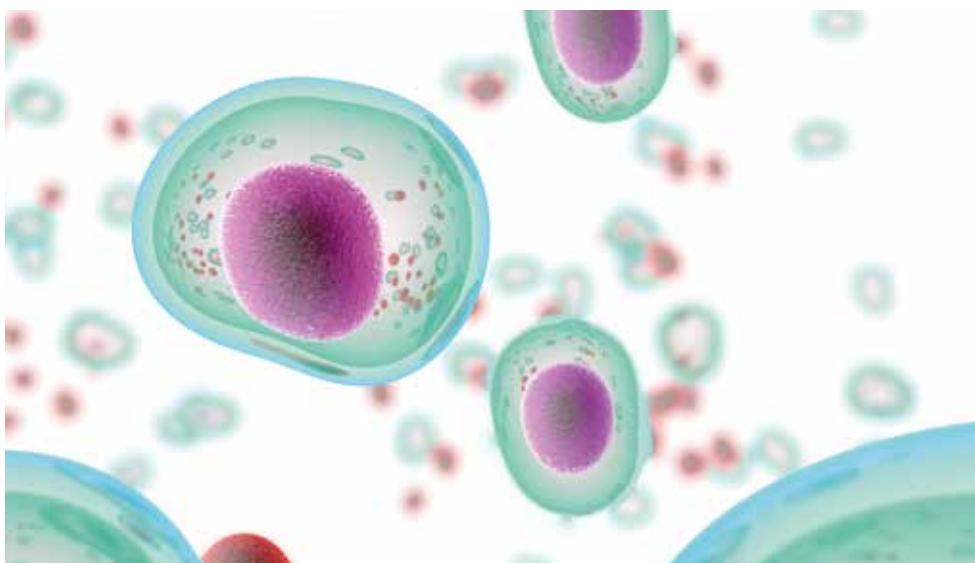
Utilizando un modelo experimental de trasplante de órganos en ratón, el laboratorio del Dr. Mulder ha identificado que las principales células asociadas a la inmunidad entrenada en un órgano son los macrófagos (Figura 3). De esta forma, el control de la respuesta inflamatoria por parte de los macrófagos de un órgano trasplantado puede prevenir el rechazo del trasplante. Para prevenir el entrenamiento de los macrófagos en el órgano trasplantado, el laboratorio del Dr. Mulder ha desarrollado una nueva terapia inmunológica mediante el uso de nanopartículas (partículas de un tamaño menor a 100 nanómetros o 10-10m). Estas nanopartículas están hechas mediante lipoproteínas obtenidas de la sangre denominadas

Apolipoproteína A1 (APOA1), que son capaces de entrar específicamente en macrófagos y liberar agentes inmunosupresores que controlen la respuesta inflamatoria de manera selectiva en estas células.

Especificamente, el Dr. Mulder introdujo en estas nanopartículas de APOA1 un inhibidor de la proteína mTOR ('mammalian target of rapamycin' por sus siglas en inglés) que bloquea la inmunidad entrenada. Las partículas nanoscópicas resultantes son capaces de prevenir la activación de macrófagos entrenados y prevenir el rechazo de órganos trasplantados. Así pues, esta novedosa nanoinmunoterapia permite la regulación de la respuesta inmune mediante el control de la activación de los macrófagos. Dado que la mayoría de las terapias que regulan el sistema inmune están dirigidas hacia la segunda fase del sistema inmunológico, el sistema adaptativo, los hallazgos suponen una nueva estrategia para el desarrollo de nuevos tratamientos clínicos, eliminando la necesidad de la inmunosupresión continua de por vida de los pacientes trasplantados. Además, la prevención de la inmunidad entrenada es un enfoque terapéutico novedoso que puede ser aplicado para tratar la activación inmunitaria excesiva que tiene lugar en trastornos autoinmunes, afecciones inflamatorias crónicas y alergias.

Terapia celular: el uso de las células inmunes con capacidad supresora para inducir tolerancia

El sistema inmune de nuestro cuerpo cuenta con una serie de instrumentos que impiden la reacción inmunológica frente a estructuras o moléculas propias o frente a las que nos enfrentamos continuamente, pero que no suponen un riesgo para nuestra salud, como por ejemplo el polen o el polvo. De esta manera, el cuerpo humano presenta mecanismos centrales de toleran-



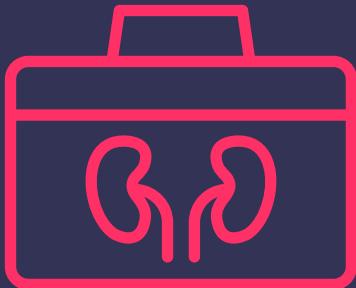
cia que previenen la salida a circulación de células autoreactivas que podrían provocar respuestas autoinmunes. Como segundo mecanismo de control de la tolerancia, existen células en la periferia, como las células T reguladoras y los macrófagos reguladores, que ayudan a mantener la inmunidad homeostática y a prevenir respuestas inmunes indeseadas. Cuando fallan los mecanismos inmunes que participan en el control de tolerancia, podemos desarrollar enfermedades autoinmunes, alergias frente a alimentos o sufrir las consecuencias de una respuesta excesiva o incontrolada del sistema inmune frente a patógenos que puede producir daños tisulares.

La tolerancia inmunológica es uno de los grandes temas en los que se centra la investigación en el trasplante de órganos. Si se lograra educar a nuestro sistema inmune hacia la tolerancia de manera que se permitiera reconocer al órgano transplantado como un tejido propio, evitaríamos el rechazo de este. Aunque el proceso que induce la tolerancia está bien descrito, existen una serie de interrogantes sobre cómo manipularlo y adaptarlo al campo del trasplante de órganos. Por consiguiente, la investigación

centrada en la prevención de respuestas inmunitarias órgano-específicas proporciona un marco para el desarrollo de terapias celulares dirigidas que promuevan la tolerancia a trasplantes.

En el marco del simposio sobre investigación de trasplante de órganos, el Dr. James Hutchinson, Catedrático del Departamento de Cirugía del University Hospital Regensburg (Ratisbona, Alemania), trabaja en el uso de terapia celular a partir de macrófagos reguladores humanos (Mreg) como una herramienta inmunosupresora complementaria en el trasplante de órganos. Los macrófagos reguladores son un tipo de macrófagos que mantienen su capacidad fagocítica y presentadora, como otros macrófagos, pero a diferencia de estos, las señales que estos emiten para comunicarse con los linfocitos del sistema inmune son señales que previenen que estos se activen y reaccionen frente al tejido transplantado. El grupo del Dr. Hutchinson ha logrado la manipulación de macrófagos reguladores del donante para su uso en pacientes transplantados de riñón con resultados prometedores.

La terapia con Mreg humanos ha mostrado resultados clínicos interesantes como



ORGAN DONATION

una terapia inmunosupresora adyuvante en el trasplante renal de donantes vivos. Los macrófagos reguladores (Mreg) que infiltran el trasplante generan células T reguladoras (Treg) que son indispensables para el establecimiento y mantenimiento de la aceptación de los trasplantes. En parte, esto se debe a la capacidad especializada de los Mreg humanos para convertir las células T antígeno específicas en células Treg, que suprimen la respuesta inmune frente al órgano trasplantado. Así pues, la administración preoperatoria de células Mreg derivadas de los mismos donantes de riñón vivos en los pacientes trasplantados receptores, promueve la aceptación del trasplante (Figura 4). A pesar de que el uso de este tipo de macrófagos asociados al trasplante de un órgano no reviste un riesgo que comprometa la vida de

un paciente, su capacidad tolerogénica debe de ser monitorizada de manera continua ya que los macrófagos presentan una gran plasticidad, pudiendo transformar su fenotipo inhibidor en activador, perdiendo su función inicial. El uso de Mreg en trasplantes permite evaluar el estado inmunológico de los receptores de trasplantes de órganos, y puede abrir interesantes posibilidades para su aplicación futura como terapia en pacientes trasplantados. Actualmente, se está evaluando el tratamiento con Mreg en el ensayo ONEmreg12 (un ensayo clínico de fase I/II) como protocolo para minimizar la inmunosupresión en receptores de trasplante renal (clinicaltrials.gov: NCT02085629).

Los linfocitos T son los responsables del rechazo celular del injerto, reconocen que las células presentes en el órgano trasplantado son células extrañas al organismo y montan una respuesta celular dirigida a destruir el órgano trasplantado. Además, a través de la liberación de moléculas señalizadoras pueden activar a otros tipos de células como las células B para que produzcan anticuerpos frente al órgano trasplantado que también favorecen su destrucción. Las células Treg son un tipo celular capaz de suprimir la activación y proliferación de los linfocitos T y B, por tanto, podrían prevenir la respuesta inmune responsable del rechazo. De hecho, se ha demostrado que el equilibrio entre células Treg y linfocitos T es el que determina el balance entre la tolerancia y el rechazo al injerto. Sin embargo, este mecanismo natural de tolerancia se ve comprometido en los pacientes trasplantados debido a que las terapias inmunosupresoras empleadas pueden tener un mayor efecto sobre la población Treg, que sobre los linfocitos T a los que va dirigido, destruyendo a las células Treg y alterando el equilibrio adecuado entre Treg y linfocitos T. Por tanto, una estrategia que está despertando un gran interés en la prevención del rechazo es el uso de una terapia celular mediante la infusión de células Treg que permita recuperar y potenciar el me-

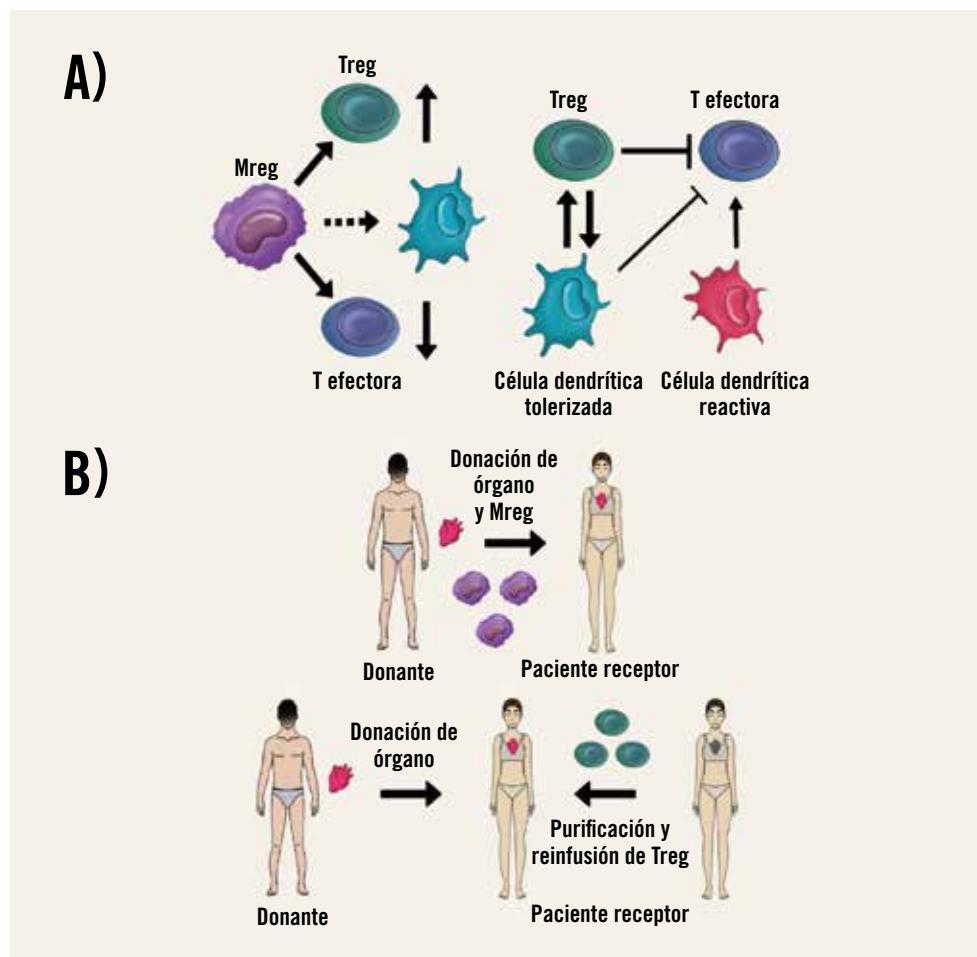


Figura 4: Terapia celular adoptiva. A) Los macrófagos reguladores (Mreg) juegan un papel importante en la inducción de la tolerancia mediante la estimulación de los linfocitos T reguladores (Treg) y la inhibición de los linfocitos T efectores. Al mismo tiempo que pueden promover un ambiente que mantenga a las células dendríticas en un fenotipo tolerante. Por otro lado, los linfocitos Treg pueden también inhibir a las células T efectoras que reconocen y destruyen células del órgano trasplantado. Al mismo tiempo, las Treg pueden participar en el mantenimiento de un fenotipo tolerante en las células dendríticas. El incremento en el número de Treg en comparación con linfocitos T efectores frente al órgano trasplantado determina el nivel de reactividad del sistema inmune frente al trasplante. B) En la actualidad, existen dos tipos de terapias celulares: una implica que el donante del órgano done también Mreg, la otra implica la purificación de células Treg del paciente que son reinfundidas en el paciente junto con el trasplante del órgano de un donante.

canismo natural de tolerancia permitiendo la supervivencia indefinida del órgano trasplantado.

En este sentido, numerosos estudios están purificando células Treg del paciente, y tras cultivarlas en el laboratorio para obtener un mayor número, las reincorporan al paciente con el objetivo de restablecer este equilibrio y la tolerancia. Aunque se ha de-

mostrado que esta terapia es segura, su eficacia es muy limitada dadas las dificultades para obtener un número suficiente de Treg y también por la baja calidad de las células Treg empleadas, ya que al provenir de pacientes adultos o al ser cultivadas son células muy diferenciadas y envejecidas.

El doctor Rafael Correa Rocha, director del Laboratorio de Inmuno-regulación del

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM) presentó en el marco del simposio, los esfuerzos realizados por su equipo centrados en el desarrollo de una estrategia alternativa para obtener células T reguladoras (Treg) aptas para uso clínico a partir del timo de pacientes pediátricos. El timo es el órgano donde se desarrollan los linfocitos T y las células Treg, y la novedad de esta estrategia radica en su empleo como fuente de células Treg como alternativa a la sangre, que es el método empleado en los estudios realizados hasta la fecha. La obtención de células Treg a partir del timo permite obtener cantidades masivas de células de altísima calidad y capacidad supresora, lo que permitiría fabricar cientos de dosis de las células del propio paciente (Figura 4B), que podrían administrarse a lo largo de la vida, cuando las condiciones del paciente trasplantado lo requirieran. Además, dado que las Treg se obtienen precisamente del tejido donde se producen, las células presentan un estado muy poco diferenciado o muy "joven". En este sentido, el Dr. Correa expuso toda la investigación preclínica realizada para desarrollar esta estrategia terapéutica y presentó el ensayo clínico que inician este año para prevenir el rechazo en niños trasplantados de corazón. El ensayo clínico del equipo del Dr. Correa es el único en el mundo donde se usará el timo como fuente de Treg, que posteriormente serán infundidas en el paciente tras el trasplante, y abre una nueva estrategia muy prometedora para prevenir el rechazo aprovechando la capacidad natural de inducir tolerancia de estas células.

Red de investigación en trasplantes: un reto del sistema nacional de trasplantes

España es líder mundial en trasplante de órganos debido a una serie de factores, pero

en ese liderazgo ha tenido un papel esencial el trabajo coordinado de todos los profesionales de la red nacional de donación y trasplantes y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). En el mes de octubre se cumplió el 30 aniversario de la ONT. En los 30 primeros años de actividad de la ONT, se han realizado en los hospitales españoles cerca de 120.000 trasplantes de órganos. Elisabeth Coll, directora médica de la ONT, concretó en la jornada una serie de datos sobre las fortalezas de la Red Nacional de Trasplantes durante estas tres décadas, como son la realización de alrededor de 75.000 trasplantes de riñón, 28.000 de hígado, 9.000 de corazón, 5.000 de pulmón, 2.000 de páncreas y 150 de intestino. A esas cifras hay que sumar los más de 500.000 trasplantes de tejidos y células registrados en nuestro país en este tiempo. En 2018, España alcanzó una tasa de 48,3 donantes por millón de habitantes, muy por encima de la media de Estados Unidos (32,8) y más del doble de la media de la UE (22,2).

En su ponencia, la Dra. Coll expuso que dicho liderazgo en actividad no se traduce en un liderazgo mundial en cuanto a la investigación en dicho campo. La investigación en trasplante de órganos se realiza de forma atomizada en distintos hospitales, centros de investigación y universidades. La información y avances realizados en cada centro dependen de las comunicaciones, seminarios y congresos que ponen en contacto a los distintos grupos que trabajan en este campo. La coordinación de esa investigación no se realiza de una manera uniforme y, por tanto, es una debilidad que requeriría una atención especial. El modelo español de donación de trasplantes ha sido muy exitoso y debe de tener un reflejo o un paralelismo con un modelo eficiente en una red de investigación en trasplantes. Así pues, es necesario fomentar una investigación eficiente que permita mejorar, entre otras cosas, las terapias actuales de inmunosupresión crónica basadas en fármacos, que



no han sido mejoradas en los últimos años y superar las limitaciones existentes en la vida media de los órganos trasplantados.

También informó de la disponibilidad de la base de datos de la ONT como fuente de estudio, a través de las herramientas actuales de comunicación entre profesionales sanitarios, con numerosos datos de donantes de órganos y receptores de trasplante que se han realizado a lo largo de los años, información que podría utilizarse para una mejora de la investigación clínica en trasplantes. El aprovechamiento de esta base de datos nos permitiría convertirnos en una gran potencia en investigación observacional en el mundo, y puede igualmente servir de apoyo para otro tipo de investigación, minimizando esfuerzos a los investigadores, que no deberían recoger y almacenar información ya disponible.

De igual manera, nuevos retos, relacionados con nuevos trasplantes como los de intestino, trasplantes viscerales múltiples, trasplantes asociados a conexiones nerviosas, o los retos de la inmunidad entrenada deben de tener cabida en el espacio de una red de investigación en trasplantes. Es evidente que los ensayos clínicos y la investiga-

ción básica son fundamentales en el avance dentro del campo, pero no debemos, ni podemos cerrar los ojos a los estudios observacionales, mucho más al alcance de la mayoría de profesionales, en su trabajo en el día a día.

Es fundamental organizar la información recogida acerca de donantes, receptores y su evolución, homogeneizarla y ponerla a disposición de nuestra extraordinaria red de donación y trasplante, apoyándonos en las posibilidades actuales en tecnología y comunicación. Así se facilitarán estudios potentes que nos permitan dirigirnos a aspectos concretos y necesarios para seguir innovando e investigando. Además, es una vía en dos direcciones, tener a una red preparada y abierta a la investigación también ayuda a trasladar la investigación básica y experimental a la clínica diaria. Apostar por una sanidad excelente, trabajando en red, abierta a la innovación en el ámbito del trasplante permite motivar a nuestros profesionales al tiempo que beneficia la salud de nuestros pacientes.

Agradecemos al Dr. Rafael Correa Rocha y a la Dra. Elisabeth Coll sus comentarios y sugerencias en la redacción de este texto.