

Corazón de Cerdo: una mirada a los xenotrasplantes

MIGUEL ÁNGEL CEVALLOS

El Dr. Miguel Ángel Cevallos es biólogo experimental e investigador titular del Centro de Ciencias Genómicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, ubicado en Morelos. Está adscrito al Programa de Genómica Evolutiva y es un entusiasta divulgador de la ciencia.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

Los inicios

Hay quienes desean tener un corazón de cerdo y lo saben, y otros que lo tienen, pero lo ignoran. En este artículo me ocuparé de los primeros que son los que a mi personalmente me importan. Sin duda alguna, una de las áreas más importantes de la medicina moderna es la que tiene que ver con los trasplantes de órganos. Este campo de la ciencia no sólo nos ha permitido explorar cómo funciona nuestro sistema inmune, sino también le ha otorgado una esperanza de vida a muchos pacientes que hace algunos años estarían irremediablemente condenados a muerte. Su envergadura es tal que se ha convertido en el área científica que más premios Nobel ha cosechado.

En un futuro muy cercano, cerdos modificados genéticamente serán la nueva fuente de órganos para trasplantes

La idea de utilizar tejidos u órganos para remediar heridas o curar enfermedades es extraordinariamente vieja. La referencia más antigua es un compendio de medicina y cirugía, escrito en sánscrito, llamado *Sushruta Samhita* que se escribió en el primer milenio antes de Cristo. Ahí se describe, entre muchas otras cosas, cómo reparar lesiones en la nariz, por medio de injertos de piel tomados del mismo paciente, lo que hoy técnicamente llamaríamos como *autoinjertos*. Estas técnicas se retomaron en el siglo XVI, por el médico boloñés Gaspar Tagliacozzi (1545-1599). Sin embargo, para que los trasplantes de órganos y tejidos, de una persona a otra (*alotrasplantes*), se convirtieran en una realidad cotidiana, las ciencias médicas tuvieron que enfrentar y resolver dos grandes problemas: el primero de ellos fue establecer las técnicas quirúrgicas adecuadas para realizar los trasplantes, sobre todo aquellos procedimientos relacionados con las de unir un vaso san-

guíneo con otro (*anastomosis vascular*). El segundo problema y el más difícil de resolver fue el de evitar el rechazo del órgano trasplantado. Simplemente el reconocer que este fenómeno tenía una raíz de índole inmunológica, se tardó décadas en establecer. Obviamente, en la resolución de estos problemas participaron decenas de científicos y médicos, sin embargo, enseguida les narraré las contribuciones de algunos de los personajes más icónicos de este campo.

El cirujano francés Alexis Carrel (1873-1944) fue quizá el científico más importante en explorar los *autotrasplantes* y los *alotrasplantes*, en modelos animales, a finales del siglo XIX. Fue él quien perfeccionó muchas de las técnicas quirúrgicas para poder realizar estos procedimientos, sobre todo en los aspectos técnicos relacionados con restablecer el flujo sanguíneo del órgano trasplantado. Estas importantísimas contribuciones le hicieron merecedor del premio Nobel en medicina en 1912. El Dr. Carrel junto con Charles A. Lindbergh (sí, el famosísimo piloto aviador) fueron los que inventaron la bomba de perfusión, un instrumento esencial para preservar los órganos que se van a trasplantar.



Alexis Carrel (Saint-Foy, 1873 - París, 1944) Fisiólogo, histólogo y cirujano francés. Premio Nobel en Medicina, 1912.

Ruiza, M., Fernández, T. y Tamaro, E. (2004). Biografía de Alexis Carrel. En *Biografías y Vidas. La enciclopedia biográfica en línea*. Barcelona (España). Recuperado de <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/c/carrel.htm> el 3 de octubre de 2021.

El Dr. Peter Medawar y sus colaboradores, trabajando con modelos animales, allá por la década de los cincuenta, describieron con precisión los mecanismos de rechazo que permiten que los injertos entre gemelos idénticos funcionen, mientras que los que se hacen entre gemelos fraternos fracasan. También él y su equipo descubrieron una excepción a esta observación que se conoce como *tolerancia* y que permite que no exista rechazo entre gemelos fraternos, siempre y cuando hayan compartido la misma placenta durante su gestación. Este fenómeno aún no se comprende bien, pero podría resolver el problema de rechazo



entre personas no relacionadas. Gracias a sus contribuciones en este campo, al Dr. Medawar se le otorgó el premio Nobel en 1960.

El primer trasplante "exitoso" de riñón humano ocurrió en 1954 y el primero de corazón lo realizó el famosísimo Dr. Cristiaan Barnard, el 3 de diciembre de 1967, en Ciudad del Cabo, Sudáfrica. Sin embargo, los problemas de rechazo no se solucionaron y, por ello, los pacientes murieron poco después de la intervención. Una vez que estaba claro que el problema del rechazo tenía una base inmunológica, se empezaron a hacer experimentos en los cuáles a los receptores del trasplante se les sometía a fuertes radiaciones para eliminar a las células que participan en la respuesta inmune. No obstante, y sin sorprender a nadie, los pacientes murieron no porque el trasplante fallara, sino por a las graves infecciones que adquirieron por la falta de un sistema inmunológico competente.

Todo empezó a cambiar cuando George Hutchings y Gertrude Elion incorporaron en sus protocolos de trasplantes un coctel de drogas que incluía *cortisona*, que es una substancia que evita la inflamación, junto con medicamentos que usualmente se utilizan para combatir el cáncer. Estas drogas controlaban la respuesta inmune de tal modo de que se evitaba el rechazo del órgano trasplantado por mucho más tiempo sin que, por otra parte, el paciente sucumbiera por las infecciones. Por esta importantísima contribución se les otorgó a estos investigadores el premio Nobel en 1988. Sin embargo, el verdadero éxito de los trasplantes empezó a ocurrir con la introducción de la *ciclosporina A*, un fármaco que bajó dramáticamente el índice de rechazo y convirtió a los trasplantes en una verdadera opción terapéutica. Poco después se introdujeron otras drogas que mejoraron aún más el éxito de

los trasplantes. De tal modo que los trasplantes de corazón, de riñón y de otros órganos, como el páncreas, el hígado y el pulmón, se realizan con éxito en muchos países del mundo y en especial en los más ricos. Para darles una idea de la magnitud y desproporciones entre los países: en los Estados Unidos, cada año, se hacen la mitad de los 3,500 trasplantes del corazón que se realizan en el mundo. En contraste, en México, de 1988, año en que se hizo el primer trasplante del corazón en nuestro país, al día de hoy, se han concretado unos 200 trasplantes de este órgano.

Un nuevo compuesto podría ayudar a limitar el daño de un ataque cardíaco, posiblemente una investigación con animales. <https://medicinaysaludpublica.com/noticias/general/nuevo-tratamiento-para-el-ataque-cardiaco/5878>

La magnitud del problema

Las técnicas de trasplantes se están perfeccionando constantemente y suelen ser tan exitosas, que hay miles de personas enfermas que están esperando la donación de un órgano compatible para salvar sus vidas. La lista crece día con día a tal ritmo, que un paciente que requiera un riñón, por ejemplo, tendrá que esperar para obtener este órgano cinco años, en promedio. En México, hay una lista de más de 23,000 personas esperando un órgano. Entre ellas, 17,046 esperan recibir un trasplante de riñón, 5679 una cornea y 50 un corazón. La mayor parte de estos pacientes quizá no lo consiga. La necesidad de donadores es tan grande que le abrió la puerta a un enorme y abominable mercado negro de órganos que flagela especialmente a los países más

solventes y otros problemas que mencionaré más adelante para lograr que los cerdos "convencionales" sean donadores de órganos por excelencia.

¿Por qué los cerdos?

Aunque nos cueste trabajo aceptarlo, los cerdos son muy parecidos a nosotros. Sus órganos tienen un tamaño similar a los nuestros y su funcionamiento también se le parece mucho. Además, estos animales son fáciles de criar, crecen rápidamente y tienen camadas grandes. Las técnicas de mejoramiento animal están muy bien establecidas y existen protocolos de crianza confiables para mantenerlos libres de patógenos, que como se imaginan, es esencial si se les quiere utilizar como donadores de órganos. Además, las técnicas tanto de ingeniería genética convencional (cerdos transgénicos) como la edición de genomas (líneas/ razas con genes propios modificados), están perfectamente establecidas. De hecho, ahora es posible modificar muchos genes en un sólo evento de manipulación, lo que abre oportunidades de disponer una raza de cerdos que sea donadora universal de órganos. Sin embargo, para que esto pueda ocurrir se han estado enfrentando y resolviendo una serie de retos biológicos.

Los animales como fuente de órganos para trasplantes

La idea de la *xenotrasplatación* no es nueva; de hecho, los primeros intentos ocurrieron en los albores del siglo XX; obviamente fueron un fracaso y se dejaron de explorar en ese momento. No fue sino hasta los años sesenta cuando se retomó nuevamente el asunto y se practicaron trasplantes en los que los donadores de órganos fueron chimpancés y monos babuinos y los recipientes, algunos enfermos con insuficiencias orgánicas terminales. Estos intentos permitieron extender la vida a un puñado de pacientes, algunos meses en el mejor de los casos. Luego, al final de esa década se realizaron los primeros *xenotrasplantes* que utilizaron cerdos como donadores de órganos; sin embargo, todos ellos fracasaron rotundamente, ya que los pacientes no sobrevivieron más de un día. La reacción de rechazo al órgano introducido era tan violenta que los primeros indicios de este fenómeno se detectaban en minutos de haberse concluido el trasplante. Actualmente, se han generado los conocimientos suficientes para re-

modificación alguna (normales), inmediatamente nuestro sistema inmune los reconoce como cuerpos extraños y los destruye. La biología del rechazo de órganos es extremadamente compleja ya que en este fenómeno participan muchos mecanismos diferentes que actúan en diferentes tiempos. La reacción de rechazo *hiperaguda* es la que ocurre más rápido y es la más violenta. Esta reacción se debe, por una parte, a que los humanos poseemos anticuerpos, desde que nacemos, contra tres azúcares diferentes (aGal, Sd(a) y Neu5Gc) que decoran la superficie de las células de muchos animales, pero que nosotros no poseemos. Y por la otra, es que se activa la *vía del complemento*, que es una parte de nuestro sistema inmune que potencia la acción de los anticuerpos y de los *fagocitos*, que son las células que se encargan de destruir a los cuerpos extraños. Para evitar esta primera respuesta, se han construido cerdos transgénicos que ya no pueden sintetizar estas tres azúcares y, además, se les han introducido algunos genes que modulan o evitan que se active la vía del complemento. También se han hecho modificaciones genéticas a los cerdos para evitar o disminuir los mecanismos de rechazo que ocurren posteriormente. Por ejemplo, se han diseñado cerdos que ya no forman coágulos y trombos cuando sus órganos se trasplantan. Estos coágulos y trombos son una causa frecuente para que el órgano trasplantado no prospere dentro del

ciendo al mismo ritmo que tendría en el cuerpo del cerdo, lo que induce a que estos órganos tengan tamaños superlativos que son contraproducentes con su función. Normalmente, quien recibe el órgano, no puede modular el crecimiento del nuevo órgano. Para resolver este problema se han propuesto dos alternativas: la primera de ellas es usar razas de cerdos miniatura cuya tasa de crecimiento es mucho menor que las razas convencionales, y la segunda ha consistido en desarrollar líneas de cerdos en que la red genética que regula el crecimiento del animal se ha modificado de tal modo que se evita este aumento exacerbado de tamaño, por ejemplo, eliminando los receptores de la hormona del crecimiento.

Y luego, los retrovirus en los genomas

Los retrovirus son un tipo de virus que tienen la habilidad de insertar una o varias copias de su genoma en nuestros cromosomas. De hecho, aproximadamente el 8% de nuestro genoma consiste en secuencias que se derivan de los retrovirus y son la huella de infecciones ancestrales que ocurrieron hace millones de años en la línea evolutiva que dio origen a los primates. Pues bien, los cerdos tienen sus propios retrovirus y algunos de ellos han podido transferirse a cultivos de células

para resolver estas diferencias. Por ejemplo, la *eritropoyetina* es una hormona que se sintetiza en el riñón y que contribuye a la producción de los glóbulos rojos. La eritropoyetina de los cerdos no funciona en el cuerpo humano, así que los pacientes que reciben un riñón de cerdo tendrían que recibir esta hormona a través de inyecciones periódicas o construir un cerdo transgénico que sintetice tanto la *eritropoyetina* humana, como la de cerdo. Del mismo modo, muchos de los factores que intervienen en la coagulación de la sangre se sintetizan en el hígado y algunos de ellos no funcionan correctamente en el humano así es que un donador que reciba un hígado de cerdo tendrá problemas de coagulación. De hecho, los hígados trasplantados muestran una tendencia a formar trombos que promueven su destrucción. Afortunadamente y como mencioné más arriba, ya existen cerdos transgénicos que carecen de este problema.

Nuevas soluciones en camino

Pareciera que todavía falta mucha investigación para que se empiecen a hacer las primeras evaluaciones clínicas con órganos de cerdos modificados genéticamente como les acabo de narrar. No obstante, estos ensayos están más cerca de lo que parece. El 14 de diciembre del 2020, la Food and Drug Administration (FDA), de los Estados Unidos, aprobó el uso de un cerdo transgénico, llamado *GalSafe*, el cual ya no sintetiza el azúcar aGal. Este cerdo resuelve el problema de personas que padecen el *síndrome de alpha-gal* y que les hace ser violentamente alérgicos a la carne de cerdo y a la de otros animales debido a la presencia de este azúcar. También abre la primera puerta para que este animal pueda utilizarse, como donador de órganos o inclusive como productor de ciertos fármacos como la droga heparina, un anticoagulante muy eficaz. Para finalizar, quiero enfatizar que tarde o temprano los *xenotrasplantes* serán una realidad y que como sociedad es muy importante que estemos atentos a estos progresos, para sopesar adecuadamente sus potenciales beneficios y sus posibles riesgos para darles un marco legal y operativo adecuados.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.



Corazón de cerdo <https://www.mercadodelicias.es/casqueria/152-corazon-de-cerdo.html>

El rechazo del órgano trasplantado

El problema más serio que hay que resolver es el rechazo del órgano trasplantado. Como ya mencioné, si se usa un órgano de cerdo sin

donador. Asimismo, existen cerdos transgénicos cuyos órganos ya no inducen una reacción de inflamación exacerbada, que suele resultar muy deletérea para la sobrevivencia del órgano trasplantado.

El tamaño importa

Una de las observaciones más interesantes que se han hecho en los experimentos de *xenotrasplatación* de cerdos a monos babuinos es que el órgano trasplantado sigue cre-

Otros ajustes fisiológicos necesarios

Si bien la fisiología de los cerdos se parece a la nuestra, no es idéntica y por ello hay grandes esfuerzos

launion.com.mx



@uniondemorelos

CORAZÓN



DE CERDO

ESTA PUBLICACIÓN FUE REVISADA POR EL COMITÉ EDITORIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS

Para actividades recientes de la academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx
¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTÁCTANOS: editorial@acmor.org.mx