



Editorial

Xenotrasplante hepático. Momento de dar el salto a la clínica

Liver xenotransplantation: Time to make the leap to the clinic



Hace poco más de un año que las noticias sobre los primeros xenotrasplantes desde órganos de cerdos politransgénicos a humano (de riñón y corazón) saltaron a los medios de comunicación. El impacto mediático fue comparable al primer trasplante cardíaco practicado en Ciudad del Cabo en 1964 por el cirujano Christian Barnard. Estos xenotrasplantes han sido realizados en Estados Unidos previa autorización de la FDA¹⁻³. Los dos xenotrasplantes renales (uno en la Universidad de New York y el otro en Alabama) fueron realizados en sendos fallecidos en situación de muerte encefálica, y demostraron la ausencia de rechazo hiperagudo y la funcionalidad adecuada del injerto renal durante 3 días¹⁻².

Pero, sin duda, el mayor impacto mediático fue la noticia del primer xenotrasplante de corazón porcino realizado en enero de 2022 (Universidad de Maryland) a un varón de 57 años con un fallo cardíaco sin ninguna otra opción terapéutica³. El paciente sobrevivió 2 meses (mucho más que el primer trasplante de C. Barnard), y en ese tiempo no se evidenció ningún signo de rechazo del corazón porcino, llegando el paciente, incluso, a irse a su domicilio. Posteriormente falleció de una infección por CMV. Estos ejemplos de xenotrasplantes descritos se realizaron con órganos politransgénicos porcinos, de la empresa Revivicor, que incluían al menos 10 modificaciones genéticas humanas. En las publicaciones científicas de estos ensayos clínicos¹⁻³ se explican con más detalle las modificaciones genéticas porcinas, así como la pauta y el manejo de la inmunosupresión utilizada.

¿Por qué este salto a la clínica y en este momento?

El factor determinante más importante ha sido el espectacular avance que se han producido en los últimos 3 años en los resultados de supervivencia con modelos preclínicos de xenotrasplante de cerdos politransgénicos a primates no humanos. En concreto, se han comunicado xenoinjertos renales normofuncionantes hasta 9 meses desde el xenotras-

plante, más de 2 años en el caso del corazón y casi 1 mes en el caso del xenotrasplante hepático. Otro factor decisivo que ha posibilitado estos resultados ha sido la aplicación de la tecnología CRISPR para la edición génica y la producción de estos cerdos politransgénicos. Con esta técnica es posible obtener en pocos meses, y no en años, los cerdos politransgénicos utilizados en estos primeros xenotrasplantes clínicos. Las modificaciones genéticas que se han incluido tienen la misión principal de evitar el rechazo hiperagudo, así como los fenómenos trombóticos asociados al rechazo vascular agudo, que caracterizan al xenorrechazo. Además de los inmunosupresores usados habitualmente en los programas preclínicos de primates no humanos, se ha utilizado por primera vez un nuevo inmunosupresor, el KPL-40, un anticuerpo monoclonal anti-CD40 que inactiva la interacción entre el linfocito T y el linfocito B, y minimiza de esta manera la activación del rechazo vascular agudo, consiguiéndose un perfil de bioseguridad clínica aceptable¹⁻³.

¿Es razonable plantearse también ya el xenotrasplante hepático?

A pesar de que la supervivencia máxima alcanzada en babuinos con el xenotrasplante hepático es más modesta que en los casos de riñón o de corazón, los hígados porcinos modificados genéticamente evitan el xenorrechazo y se mantienen funcionales al menos durante un mes. Si aceptamos la premisa de que el xenotrasplante, en estos momentos, debe ser considerado como la última opción terapéutica, creemos que tiene cabida para el soporte vital temporal (xenotrasplante hepático como puente) para pacientes con fallo hepático fulminante a la espera de un órgano humano idóneo. Es precisamente esta postura la que venimos defendiendo en nuestro grupo desde hace más de 20 años, cuando, dentro del programa de xenotrasplante preclínico llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen de la

Arrixaca, en un modelo de cerdo transgénico a babuino⁴, ya se consiguieron supervivencias del injerto porcino funcionante y sin rechazo de hasta 8 días. En este ensayo preclínico pionero el hígado donante procedía del primer cerdo monotransgénico, generado y cedido por la Universidad de Cambridge, diseñado para inhibir el rechazo hiperagudo (DAF humano). Durante estos 20 años se han mejorado las condiciones de bioseguridad respecto a las xenozoonosis, con el desarrollo de granjas y animalarios libres de patógenos específicos, y mediante el control por técnicas de edición génica también aplicadas al control del remoto riesgo de infecciones por retrovirus endógenos porcinos.

En definitiva, ha llegado el momento. Está justificado clínica y éticamente el disponer de la posibilidad de realizar un xenotrasplante hepático en pacientes con fallo hepático fulminante con un inminente riesgo de muerte y sin disposición de un donante humano. Estos pacientes no pueden esperar, y podemos ofrecerles una alternativa. No disponemos de dispositivos para estas situaciones clínicas, como soporte hemodinámico o hemodiálisis, como en el caso de los pacientes con fallo cardíaco o renal, respectivamente. Además, múltiples estudios en nuestro entorno han mostrado la aceptación social, a diferentes niveles, de esta terapia con implicación animal⁵⁻⁷.

En el mes de mayo del 2023 ha quedado constituido el Consejo Asesor de Xenotrasplante Clínico de la ONT, promovido por el ISCIII, que ha empezado a valorar las propuestas de xenotrasplante clínico en España.

B I B L I O G R A F Í A

1. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, Tatapudi VS, Mangiola M, Wu M, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. *N Engl J Med.* 2022;386:1889-98. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2120238>.
2. Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, Houp J, Anderson D, Killian AC, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. *Am J Transplant.* 2022;22:1037-53. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16930>.
3. Singh AK, Griffith BP, Goerlich CE, Ayares D, Mohiuddin MM. The road to the first FDA-approved genetically engineered pig heart transplantation into human. *Xenotransplantation.* 2022;29:e12776. <http://dx.doi.org/10.1111/xen.12776>.
4. Ramirez P, Chavez R, Majado M, Munitiz V, Muñoz A, Hernandez Q, et al. Life-supporting human complement regulator decay accelerating factor transgenic pig liver xenograft maintains the metabolic function and coagulation in the nonhuman primate for up to 8 days. *Transplantation.* 2000;70:989-98. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200010150-00001>.
5. Ríos A, López-Navas A, López-López A, Gómez FJ, Iriarte J, Herruzo R, et al. The level of acceptance of Spanish medical students of the transplantation of solid organs from animals: A stratified and multicentre study. *Xenotransplantation.* 2015;22:476-86. <http://dx.doi.org/10.1111/xen.12208>.
6. Ríos A, Conesa C, Ramírez P, Galindo PJ, Rodríguez MM, Martínez L, et al. Hospital personnel faced with organ xenotransplantation: An attitudinal survey in a hospital with a pre-clinical liver xenotransplantation program. *Xenotransplantation.* 2006;13:447-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3089.2006.00334.x>.
7. Ríos AR, Conesa CC, Ramírez P, Rodríguez MM, Parrilla P. Public attitude toward xenotransplantation: Opinion survey. *Transplant Proc.* 2004;36:2901-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.11.012>.

Pablo Ramírez^{a,b,*} y Antonio Muñoz^c

^aCatedrático de Cirugía y Jefe de Servicio, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^bInstituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (IMIB), Murcia, España

^cCatedrático de Producción Animal y Genética Porcina, Universidad de Murcia, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.ramirez@carm.es (P. Ramírez).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2023.11.005>

0009-739X/

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de
AEC.