TRASPLANTE INTESTINAL. UN PROCEDIMIENTO A MEDIO DESARROLLAR. AVANCES EN INMUNOMODULACIÓN

INTESTINAL TRANSPLANTATION. A PROCEDURE STILL IN DEVELOPMENT. ADVANCES IN IMMUNOMODULATION

Manuel López Santamaría^{1,2}

1. Emérito Asistencial del Servicio Madrileño de Salud.

2. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

Palabras clave:

Trasplantes;
Trasplante intestinal;
Inmunomodulación
en trasplantes;
Inmunosupresión;
Terapias celulares;
Nanopartículas;
Perfusión mecánica
ex vivo;
Xenotrasplantes.

Keywords:

Organ
Transplantation;
Intestinal
transplantation;
Immunomodulation
in transplantation;
Immunosuppression;
Cell therapies;
Nanoparticles;
Ex vivo mechanical
perfusion;
Xenotransplantation.

Resumen

La gran masa de tejido linfoide extraño transferida al huésped con el trasplante intestinal (TI), incrementa el riesgo de rechazo, y obliga a mantener niveles de inmunosupresión superiores a los de otros trasplantes de órganos sólidos (TOS), lo que produce un impacto negativo en los resultados. La tolerancia operacional (TO), caracterizada por una función estable del injerto, en ausencia de inmunosupresión, en un individuo inmunocompetente, es el "Santo Grial", deseado, pero aún no alcanzado, de todo TOS, pero hay ejemplos en la naturaleza, y existen observaciones clínicas de TO espontánea, u ocurrida tras evento inesperado, lo que sugiere la posibilidad de alcanzarla mediante actuaciones terapéuticas sofisticadas. Estas actuaciones pueden ser muy diversas, pero se engloban bajo el término genérico de inmunomodulación, entendiendo como tal el conjunto de terapias dirigidas a producir cambios en el sistema inmune del huésped, con el objeto de activarlo o debilitarlo.

En este trabajo, se analizan las diferentes estrategias de inmunomodulación, ya implementadas o en diferentes fases de desarrollo, y, a efectos de claridad, han sido categorizadas en cuatro grupos, 1.-avances en inmunosupresión; 2.-inducción de tolerancia mediante terapias celulares; 3.-terapias no celulares; y 4.-actuaciones sobre el donante u órganos donantes.

Estas estrategias pueden aplicarse a todos los TOS, pero es el TI donde son más necesarias, siendo además la población pediátrica sometida a trasplante, por la mayor esperanza de vida de los niños, la más beneficiada.

Abstract

The large mass of foreign lymphoid tissue transferred to the host with intestinal transplantation (IT) increases the risk of rejection and requires higher levels of immunosuppression compared to other solid organ transplants (SOT), and consequently, impacting the outcome negatively. Operational tolerance (OT), characterized by stable graft function in the absence of immunosuppression in an immunocompetent individual, is the desired but unattained "Holy Grail" for all SOT. However, there are examples in nature, and clinical observations of spontaneous OT, or occurring after an unexpected event which suggests the possibility of achieving OT through sophisticated therapeutic approaches. These approaches can be very diverse but are encompassed under the generic term immunomodulation, which refers to the set of therapies aimed at producing changes in the host's immune system, with the aim of activating or weakening it.

In this paper, we discuss the various immunomodulation strategies, whether already implemented or in different stages of development, and, for the sake of clarity, we have categorized them into four groups: 1. Advances in immunosuppression; 2. Tolerance induction through cell therapies; 3. Non-cellular therapies; and 4. Interventions on the donor or donor organs.

These strategies can be applied to all SOT, but they are most needed in the IT, being children undergoing transplantation, due to their longer life expectancy, those who will benefit the most.

Autor para la correspondencia

Manuel López Santamaría
Hospital Universitario La Paz. Servicio de Cirugía Pediátrica.
Paseo de la Castellana, 261 · 28046 Madrid.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la ciclosporina como agente inmunosupresor, en 1983 permitió el desarrollo de programas de trasplante de órganos como corazón, pulmón, riñón, páncreas e hígado. No ocurrió lo mismo con el trasplante intestinal (TI), que tuvo que esperar una década después, hasta la comercialización del FK506 (tacrolimus) para poder controlar eficazmente el rechazo(1).

Actualmente, el TI es considerado un procedimiento terapéutico establecido, pero los resultados, aunque aceptables, son inferiores a los de otros trasplantes de órganos sólidos (TOS). En consecuencia, el intestino es el único órgano cuyo trasplante no se considera el tratamiento de elección ante el fracaso grave e irreversible de la función que le corresponde, reservándose su uso como último recurso.(1)

Como posibles causas, el TI plantea dificultades técnicas formidables, y el intestino posee unas peculiaridades anatómicas y fisiológicas que son fuente de problemas inhabituales en otros TOS. El objeto de este artículo es analizar las causas de estos resultados subóptimos, así como discutir las estrategias para mejorarlos.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE INTESTINAL

La mejor fuente la proporciona el Registro internacional de trasplante de intestino, que en su última actualización (2) señala que la supervivencia al año apenas ha mejorado desde el año 2000, y se observa una pérdida tardía de injertos y pacientes, a diferencia de la estabilización de los resultados a largo plazo observada por ejemplo en el trasplante hepático.

Las complicaciones no son muy distintas a la de otros TOS, pero tienden a ser más frecuentes y más graves, siendo infección y rechazo las más habituales(1), y las que más influyen en los resultados, complicaciones que en el TI están estrechamente relacionadas, ya que el rechazo rompe la barrera que ejerce el recubrimiento epitelial en la luz intestinal y favorece el paso de gérmenes, directamente o por traslocación(1).

RESULTADOS SUBÓPTIMOS DEL TI. ¿PROBLEMA TÉCNICO O INMUNOLÓGICO?

Dificultades técnicas:

Una característica del TI es su diversidad técnica, inhabitual en otros TOS. Para adaptarse a situaciones muy diferentes, así como por la necesidad de tratar el daño que el fallo intestinal

produce sobre otros órganos, especialmente el hígado, daño al que los niños son más susceptibles(1), el TI se practica bajo cuatro modalidades técnicas, trasplante de intestino aislado, hepatointestinal, multivisceral, y multivisceral modificado(3). Pese a su complejidad, las técnicas están estandarizadas y son reproducibles, estando sometidas continuamente a nuevos refinamientos.

Singularidad del tracto gastrointestinal:

El intestino, como la piel, es un órgano barrera, pero con una superficie más de 100 veces superior; está fisiológicamente colonizado por gérmenes, y en continuo contacto con antígenos alimenticios; tiene que mantener una actividad inmunológica muy intensa, y para ello desarrolla un tejido linfóide asociado que constituye el mayor órgano linfóide del organismo(4). Esta masa de tejido linfóide extraño es transferida al huésped con el TI, incrementando el riesgo de rechazo, y obligando a mantener niveles de inmunosupresión superiores a los de otros TOS, predisponiendo el paciente a sufrir complicaciones infecciosas graves, principal causa de muerte(1).

Papel inmunomodulador del hígado:

El número de células inmunocompetentes extrañas transferidas con un trasplante hepático (entre 10^9 y 10^{10}) equivale en número al de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (5); sin embargo, el hígado es un órgano privilegiado para el trasplante, siendo su tasa de rechazo baja con la inmunosupresión actual.

El hígado está expuesto a través de la circulación portal a numerosos antígenos absorbidos en el intestino, tanto alimenticios como microorganismos, y para evitar la indeseable activación inmunológica, ha desarrollado un microambiente programado para inducir tolerancia (6), tolerancia que se extiende a otros órganos del mismo donante trasplantados simultáneamente(1); esta es la base del uso de injertos con hígado en retrasplantes como protección del rechazo intestinal, aplicación que aunque grosera, demuestra que la tolerancia puede ser inducida, sugiriendo la posibilidad de actuaciones terapéuticas más sofisticadas.

ENFOQUE HOLÍSTICO DE LA INMUNOMODULACIÓN

Siendo el principal problema de índole inmunológico, las estrategias de mejora más eficaces serán aquellas que 1.- tengan por objeto el diagnóstico precoz de rechazo, y 2.- vayan dirigidas al tratamiento y/o prevención del mismo(1). A nivel operativo, la primera busca el desarrollo de biomarcadores de rechazo, aspecto que no va a ser abordado en este trabajo, y la segunda el desarrollo de técnicas de inmunomodulación, entendiendo como tal el conjunto de terapias que tratan de

influir sobre el sistema inmune del huésped, con el objeto de activarlo o debilitarlo.

La inmunomodulación clásica en trasplantes consiste en la inmunosupresión global e inespecífica del huésped (7), estrategia que no está exenta de riesgos, efectos secundarios y toxicidades(1), y tiene escasa actividad sobre linfocitos de memoria(8).

La inmunomodulación ideal actuaría exclusivamente sobre las células con especificidad frente al donante, promoviendo la aceptación del aloinjerto como propio, estado que se conoce como TOLERANCIA OPERACIONAL(9). Se alcanzaría mediante actuaciones sobre el huésped y sobre el injerto, dirigidas tanto a componentes de la inmunidad innata como adquirida, y extendiéndose a daños no inmunológicos, como los relacionados con fenómenos de isquemia reperfusión.

Esta visión holística de la inmunomodulación es obligada ante la integración de todos los elementos de la inmunidad, cuyo paradigma son las células presentadoras de antígeno (CPA), que enlazan la inmunidad innata con la adquirida. Estas células no reconocen lo propio de lo extraño, reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), procedentes de los microorganismos, y patrones moleculares asociados al daño (DAMP), procedentes de células dañadas; la infección activaría la respuesta adquirida por un doble mecanismo, el propio de la infección y por el daño tisular que ocasiona, pero en ausencia de infección, como ocurre en el postrasplante inmediato, para que una CPA active un linfocito, se requiere la existencia de daño tisular previo, daño que mediante la liberación de moléculas procedentes de células lesionadas crearía el ambiente local favorable y proporcionaría la señal de alarma. Es la denominada hipótesis del daño celular(10), daño que puede tener origen en la agresión quirúrgica, estado previo de deterioro del huésped, por células lesionadas del injerto, o por daño de isquemia reperfusión, y favorecería tanto el rechazo, como la enfermedad de injerto contra huésped, que en definitiva es su imagen en espejo.

PROCEDIMIENTOS DE INMUNOMODULACIÓN

Siendo muchas las poblaciones celulares potenciales dianas, son también muy diversas las líneas de investigación activas. Por claridad de exposición se agruparán en cuatro categorías(9).

1. INMUNOSUPRESIÓN:

Es la modalidad habitual, y la más desarrollada. El inmunosupresor de base es el tacrolimus,

cuyo índice terapéutico es estrecho, obligando al recurso de terapias multimodales para mantener el elevado grado de inmunosupresión requerido por el TI(11).

1.1. Inducción de la inmunosupresión.

LA INDUCCIÓN se introdujo para controlar el pico de activación inmunológica en el postrasplante inmediato, evitando la necesidad de niveles altos de anticalcineurínicos. Su uso está generalizado, y se sugiere que pueda tener efecto tolerogénico, especialmente las de tipo depleccionante(12).

El Vedolizumab ha sido recientemente incorporado por el grupo de Miami en su protocolo de inducción(13). Desarrollado inicialmente para la EII, bloquea la adherencia del linfocito a la pared del endotelio, impidiendo su salida hacia zonas donde hay inflamación intestinal(14). Otros usos son el rechazo refractario, y el tratamiento de la EII like postrasplante intestinal(13).

1.2. Mantenimiento de la inmunosupresión: bloqueo de la coestimulación.

El aloreconocimiento es la primera señal de activación de la respuesta aloinmune adquirida; si ocurre en ausencia de una señal coestimuladora adecuada, o señal 2, se inhibe la secreción de citoquinas o señal 3, y el clon de linfocitos específicos para este antígeno adquiere el estado denominado anergia clonal, por el cual, en lugar de activarse, adquiere tolerancia hacia ese antígeno(15). La coestimulación se realiza por la interacción de moléculas de membrana no polimorfas, siendo el CTLA-4-Ig (Betalcept), una proteína de fusión que bloquea por competencia la principal, la unión de las moléculas B7 en la célula presentadora de antígeno y la CD28 en el linfocito(9).

1.3. Rechazo mediado por anticuerpos (RMA).

Cada vez es más reconocido el papel de los anticuerpos anti-HLA donante específicos (DSA), preformados o de novo, en el pronóstico del injerto. Un primer problema es la desensibilización del paciente hiperinmunizado; la eficacia de las terapias habituales (infusión de gammaglobulinas, plasmaféresis y rituximab, anticuerpo antiCD20, expresado por los linfocitos B) es moderada, describiéndose recientemente mejores resultados con inhibidores del proteosoma 26S como el bortezomib, que impide la degradación de las proteínas inservibles o lesionadas, que se acumulan en el citoplasma, produciendo detención del ciclo celular y

apoptosis(14). Otro agente, la imlifidasa, escinde la cadena de IgG, disminuyendo los niveles de DSA(16). El aclaramiento de los DSA preformados puede conseguirse también mediante el trasplante temporal del bazo donante, mantenido 75 minutos previos al implante(17).

Para el tratamiento del RMA, se investiga la inhibición de los productos finales de la cascada del complemento con eculizumab(18), y clazakizumab, anticuerpo monoclonal anti interleucina 6(19), citoquina proinflamatoria que actúa sobre todos los componentes de la inmunidad, alcanzando incluso mecanismos no inmunológicos como la promoción de la fibrosis; estudios preclínicos sugieren la importancia de las células NK en el RMA, lo que resalta, junto al ejemplo anterior, el papel de la inmunidad innata en el rechazo, y la necesidad de desarrollar terapias cuyas dianas no se limiten a linfocitos B y T.

2. TERAPIAS CELULARES:

Su principio se basa en expandir ex vivo poblaciones específicas de células inmunitarias reguladoras, que son posteriormente infundidas en forma de productos medicinales basados en células (cBMPs de cell-based medicinal products), enfoque de última generación para reducir o eliminar la necesidad de inmunosupresión(20). La tolerancia inducida puede ser central, si se produce sobre linfocitos inmaduros en los órganos linfoides primarios, o periférica si afecta a linfocitos maduros a nivel de los órganos linfoides secundarios.

Hay tres líneas principales de investigación.

2.1. Inducción de tolerancia periférica mediante infusión de una única población supresora expandida ex vivo.

Se han ensayado diversas poblaciones(20) (B reguladoras, macrófagos reguladores, células mesenquimales estromales etc.) aunque actualmente las dos más investigadas son las células dendríticas reguladoras y las células T reguladoras.

Células dendríticas (CD) como mediadoras de tolerancia: Reconocidas inicialmente solo por su función como células presentadoras de antígeno, actualmente se han descrito diversos fenotipos, pudiendo también inducir funciones reguladoras mediante la exposición a determinados agentes como vitamina D3, IL10 o vitamina A(21). La tolerancia inducida es de tipo periférico, pero se ha descrito en ratones que células dendríticas del intestino emigran al timo donde presentarían antígenos de la microbiota, involucrándolas también en mecanismos de tolerancia central (22).

Células T reguladoras (Treg): son las más investigadas, por ser la principal población efectora de la respuesta supresora. Se han identificado diferentes subtipos, dependiendo del origen, fenotipo y funcionalidad. Expresan el receptor CD25 de IL2 con mayor intensidad que las T efectoras (Teff), propiedad que se aprovecha para su expansión ex vivo añadiendo al cultivo dosis bajas de IL2, para activar preferentemente las Treg, y no las Teff(23). Las terapias con Treg son bien toleradas, y poseen una vida media prolongada(21). Las Treg policlonales controlan la enfermedad de injerto contra huésped, existiendo diversos ensayos clínicos en esta línea(21). El control del rechazo requiere una población monoclonal, y ante la dificultad de expandirlas ex vivo con suficiente pureza y especificidad, un ensayo clínico europeo en trasplante hepático transfiere un receptor de antígeno quimérico (CAR Tregs), dirigido al haplotipo A2 de la molécula de HLA (23).

Limitaciones de las terapias unicelulares: cuestiones no resueltas limitan su aplicación clínica, como la fuente (donante o receptor), número de células a infundir, certeza de que desarrollen la función deseada in vivo, dudas sobre su duración etc., aunque la principal limitación es que, siendo la tolerancia el objetivo, la monoterapia reduciría la alorespuesta pero no la suprimiría (9).

2.2. Inmunomodulación periférica mediante la inducción in vivo de varias poblaciones supresoras.

La solución podría ser la infusión de varias poblaciones adecuadamente escogidas buscando un efecto sinérgico. No obstante, la combinación de productos celulares múltiples generados ex-vivo es actualmente técnicamente imposible, por lo que la estrategia seguida es promover su desarrollo in-vivo(9). El procedimiento usa células apoptóticas, al ser la apoptosis un proceso habitual, que permite la renovación celular, habiéndose desarrollado evolutivamente varios mecanismos reguladores para evitar que el aclaramiento de células apoptóticas desencadene una respuesta inflamatoria. Se usan células del donante tratadas con etileno carbodiámid, que produce una apoptosis rápida de las células infundidas, evitando la sensibilización del huésped, a la vez que favoreciendo la activación de diversas estirpes de células reguladoras del receptor(24).

Limitaciones de la inducción de tolerancia periférica: Las terapias celulares expandidas ex vivo exigen mantener un pool de células de donante criopreservadas, y tienen limitaciones, derivadas por una parte del conocimiento solo parcial de las diferentes poblaciones, de las que cada vez se identifican nuevas subpoblaciones, así como por la posibilidad de afectarse ante acontecimientos que, como las infecciones, produjeran activación inmune del huésped. Recíproca-

mente, la tolerancia podría tener también un impacto negativo en el desarrollo de otras infecciones(25).

2.3. Tolerancia central induciendo una quimera donante-receptor.

Es la forma más robusta de inducir tolerancia; su posibilidad se demostró en enfermos con mieloma múltiple y daño renal secundario, que necesitaban un doble trasplante, médula y riñón, al comprobar que, usando el mismo donante, si la médula prendía, el riñón no necesitaba inmunosupresión (26). El quimerismo producido era de tipo completo, en el que todas las células inmunocompetentes son del donante, pero precisaba de un acondicionamiento mieloablativo, mal tolerado, con riesgo potencial de aplasia medular, y si la médula prendía, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) era prácticamente universal. En los casos más habituales en los que no se precisa trasplante de progenitores hematopoyéticos, la inducción de una quimera mixta en la que coexisten células inmunocompetentes del donante y del huésped es la línea más investigada. Es un estado además, que al menos temporalmente, ocurre en todos los trasplantes, siendo más intenso en el TI, en el que se produce una doble respuesta simultánea, huésped contra injerto e injerto contra huésped(15), que mientras se circunscribe a los órganos linfoides primarios y secundarios, sin afectar a tejidos con epitelio, no produce rechazo ni EICH. El grupo de la Universidad de Columbia ha acuñado el término respuesta linfohematopoyética para referirse a esta respuesta limitada a los órganos linfoides, y afirma que el mecanismo por el que el quimerismo mixto media la tolerancia sería por la persistencia de la repuesta linfohematopoyética injerto contra huésped (27). Este grupo ha descrito la persistencia en el injerto intestinal de células progenitoras hematopoyéticas del donante durante largo tiempo, y sugieren que emigrarían a los órganos linfoides primarios, induciendo el quimerismo mixto(28). Apoya esta hipótesis la demostración por el mismo grupo de la existencia de linfocitos T del donante en sangre periférica de enfermos sometidos a trasplante multivisceral sin rechazo, linfocitos que no estaban presentes en el donante previamente al trasplante, que son tolerantes a los antígenos del huésped, y que tienen un fenotipo que los caracteriza como originados en el timo(27), sugiriendo su formación de novo tras el trasplante, y procediendo del timo del huésped y no del injerto intestinal(29). Igualmente sugieren que células presentadoras de antígeno del donante emigrarían al timo induciendo tolerancia central(28), de un modo parecido a lo descrito con la microbiota(22).

Con este objeto el grupo propone la infusión de células madres del donante precursoras de la hematopoyesis(30). Otras estrategias ensayadas son el cotrasplante de tejido tímico, y la generación de tejido tímico quimérico con células pluripotenciales inducidas(31).

3. TERAPIAS NO CELULARES

Vesículas extracelulares (VE): o exosomas son partículas liberadas de forma natural por todo tipo de células, siendo las procedentes de células del injerto las que inician la vía semidirecta del aloreconocimiento(15). Están constituidas por una doble capa lipídica, y se reconocen varios tipos; sirven para comunicarse las células entre ellas, y las señales que transportan pueden modificar el estado de las receptoras(32). Las procedentes de células madres mesenquimales son las más investigadas, ya que su efecto inmunomodulador se atribuye en gran medida a las VE que liberan(33). Pueden ser modificadas por ingeniería genética para incrementar su estabilidad, especificidad y carga terapéutica(34), habiendo un estudio clínico para el tratamiento del rechazo en enfermos sometidos a trasplantes de órganos sólidos abdominales(32).

Nanopartículas: Las hay de diversos tipos (metálicas, de base lipídica, poliméricas, nanogeles, etc), y entre las ventajas, la no dependencia de disponibilidad celular, ser estables, seguras, económicas, poder ser producidas a gran escala, capacidad para transportar más de un agente, y tener una elevada ratio volumen/área(35).

Su uso permite una administración más eficaz del medicamento como la encapsulación liposomal de tacrolimus o rapamicina(35), y experimentalmente la administración del fármaco solo a nivel local, evitando la inmunosupresión general. Un ejemplo es Acm MECA79, que tiene afinidad por ciertos epítomos de linfocitos periféricos. El MECA79 se acopla a una nanopartícula cargada de tacrolimus, que, por afinidad del MECA79, es liberado solo a nivel del ganglio linfático(36). Las nanopartículas permiten también la posibilidad de terapias dirigidas, como la inducción in situ de CD tolerogénicas mediante infusión de partículas cargadas con Rapamicina e IL10 o ácido retinoico y TGFβ(37), o de Tregs, infundiendo partículas transportando TGFβ1, Rapamicina e IL2 (38). Se pueden inducir varias poblaciones, como en un modelo murino, que usa antígenos de donante previamente modificados acoplados a nanopartículas, que promueven la expansión de células reguladoras(35). La nanotecnología ofrece por tanto una alternativa a las terapias celulares, usando los mecanismos del organismo, y evitando los obstáculos de las terapias celulares ex vivo.

4. INMUNOMODULACIÓN DEL DONANTE O DE ÓRGANOS DONANTES:

4.1. Perfusión mecánica ex-vivo.

La isquemia fría estática (IFE), método habitual de preservación de órganos, se basa en la reducción del metabolismo con el frío, de tal modo que a

4° C la actividad enzimática sería aproximadamente el 10% de la correspondiente a 37° C. No obstante, la isquemia produce lesión celular, liberación de señales de daño (DAMPs), que pasan a la circulación tras la reperfusión, activando la respuesta inflamatoria, e incrementando el daño celular(10).

La perfusión mecánica *ex vivo* es una nueva modalidad de preservación; usa líquidos de perfusión ricos en nutrientes y oxigenados, ya sea con eritrocitos o con transportadores sintéticos de oxígeno, evitando la isquemia y permitiendo la eliminación de metabolitos tóxicos previos al implante(39). Hay dos modalidades, la perfusión *ex situ* oxigenada hipotérmica o HOPE (Hypotermic Oxygenated Perfusion), y la modalidad normotérmica (*ex situ* NMP, de Normotermic Machine Perfusion). Ambas pueden usarse tras la perfusión mecánica *in situ* durante el proceso de obtención de los órganos, conocida como perfusión regional normotérmica (NRP, de Normotermic Regional Perfusion)(40). Actualmente se usan para incrementar el pool de donantes y mejorar la calidad del injerto, pero en el futuro ofrecen la oportunidad de reacondicionamiento del injerto, abriendo la vía a actuaciones terapéuticas sin riesgo para el huésped; ejemplos serían: terapia génica, modulación inmunitaria, uso de VE con propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, uso de nanopartículas, administración combinada de fármacos etc.(9).

4.2. Ingeniería de órganos.

La demanda de tejidos como piel y vejiga ha supuesto un estímulo para el desarrollo de la ingeniería genética que a nivel tisular tiene ya aplicaciones clínicas(41). La obtención de órganos presenta obstáculos aún no todos resueltos. Básicamente se precisan dos elementos, matriz extracelular (MEC), que da soporte y estructura tridimensional(42), y un conjunto de células con capacidad para desarrollar las funciones requeridas(43). Se siguen dos estrategias, ingeniería descendente o "Top-Down" y ascendente o "Bottom-Up"(43). En la primera se crea el andamiaje, que contiene la MEC, y a continuación se siembra con uno o varios tipos de células. La ingeniería descendente utiliza los componentes más pequeños del tejido, y los combina para construir una estructura más grande(43). La modalidad descendente suele usar órganos de donantes cadavéricos, que son primero descelerizados, y a continuación repoblados con células apropiadas(44), mientras que la modalidad ascendente usa con frecuencia la impresión tridimensional(45). Avances importantes son el desarrollo de biomateriales sintéticos y materiales biohíbridos en la generación de la MEC(43), así como el uso de células pluripotenciales inducidas para la creación de las diversas poblaciones celulares(46). El descubrimiento que células somáticas maduras pueden ser reprogramadas para ser pluripotentes mediante la transfección de cuatro genes ha supuesto un

avance importante(47), aunque se precisarán de otros también significativos para la generación de órganos que, como el intestino, poseen una estructura anatómica y funcional extraordinariamente compleja.

4.3. Edición genética para xenotrasplante.

A pesar de su gran diferencia filogenética, los cerdos domésticos tienen semejanzas anatómicas y fisiológicas con el humano que lo convierten en el animal idóneo para el xenotrasplante(48), pese a lo cual, todavía plantea desafíos importantes. Las técnicas de edición genética con las plataformas CRISPR/Cas que permiten cortar y pegar trozos de material genético en cualquier célula, han permitido progresos(49), como eliminar genes que codifican proteínas inmunogénicas(49), alterar genes que activan la cascada del complemento(50), modificación de elementos del sistema de coagulación y la expresión transgénica de proteínas humanas (9). Además de la barrera inmunológica, otro problema es la posible transmisión de patógenos. La inactivación de los virus endógenos porcinos de la familia PERV, patógenos que están integrados en el genoma del cerdo, es otro avance importante(49). Como resultado de lo anterior, ya han sido realizados con éxito parcial los primeros trasplantes de corazón y riñón de cerdo a humano.

CONCLUSIONES

El principal obstáculo del TI es la gran carga de células y tejido inmunocompetente que se transfieren con el aloinjerto.

Las nuevas técnicas de inmunomodulación permitirán mejorar sensiblemente los resultados, especialmente a largo plazo, evitando los riesgos asociados a la inmunosupresión general. Los niños, dada su mayor esperanza de vida, serán los que más se beneficien de estas nuevas terapias.

Dada la complejidad del sistema inmunológico, es probable que la tolerancia operacional se consiga mediante el uso combinado de diversas estrategias, buscando un efecto sinérgico.

La tolerancia es un proceso dinámico, susceptible de oscilaciones, y fuente potencial de nuevos problemas, como inducción de tolerancia a microorganismos, EICH, mutaciones genéticas etc. que deberán ser convenientemente abordadas para un uso eficaz de estas terapias.

Pese a que la investigación en TI es muy limitada comparada con otras patologías más prevalentes, la aplicación de conocimientos y herramientas dirigidas a otras disciplinas beneficia continuamente al TI.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Santamaria M, Tovar Larrucea J. Trasplante intestinal y multivisceral en el niño. In: Moreno González E, editor. *Trasplantes*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2025. p. 557-578.
2. Venick R. Informe © del Registro de Trasplante Intestinal 2023, en nombre del Comité Científico de la Asociación de Rehabilitación y Trasplante Intestinal del IRTA [Internet]. 2023 [citado 5 de abril de 2025]. Disponible en: <https://intestinalregistry.org/images/registries/IITR%20Final%20Slides%207-3-2023.pdf>
3. KM de Abu-Elmagd. El intestino delgado contenía aloinjertos: Nomenclatura existente y propuesta. *Am J Trasplante* 2011; 11:184-185.
4. Wells C. Colonización y translocación de la flora bacteriana intestinal. *Transplant Proc*. 1996 3:2653-2656.
5. Kohler S, Pascher A, Junge G, et al. Enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante de hígado: experiencia de un solo centro y revisión de la literatura. *Trasplante Internacional*. 2008 (5):441-451.
6. Abrol N, Jadowiec CC, Taner T. Revisión del papel del hígado en la aloinmunidad del trasplante. *Mundo J Gastroenterol* 2019; 25(25): 3123-3135.
7. Ferreira MA, Ouverney LFF, Figueiredo MC, David AI. Protocolos de inmunosupresión en trasplantes intestinales y multiviscerales: una revisión de la literatura. *Transplant Proc* [Internet]. 2023 55(6):1431-1436. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134523001252>
8. Page AJ, Ford ML, Kirk AD. Terapias específicas de células T de memoria en el trasplante de órganos. *Trasplante de órganos*. 2009; (14): 643-649.
9. Husain I, Luo X. Revisión anual de medicina: nuevos enfoques para la inmunomodulación para el trasplante de órganos sólidos. 2023; Disponible desde: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050522->
10. Li Q, Lan P. Activación de señales inmunitarias durante el trasplante de órganos. *Objetivo de transducción de señal para* 2023; 8(1):110.
11. Patwardhan S, Hong J, Weiner J. Actualización sobre la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante intestinal. Vol. 53, *Gastroenterol Clin North Am* 2024; (53):493-507.
12. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. Evolución de las estrategias inmunosupresoras para los receptores intestinales y multiviscerales con especial referencia a la inmunidad del aloinjerto y el logro de la tolerancia parcial. *Transpl Int* 2009; 22(1):96-109.
13. Paulo Guzmán J, Maklad M, Osman M, Elsherif A, Fujiki M. Actualizaciones en los regímenes de inmunosupresión de inducción para el trasplante intestinal. *Hum Immunol* 2024; 85(3):110800
14. García J, Vianna R. Terapias de inducción de células B en el trasplante intestinal. *Gastroenterol Clin North Am* 2024; (53):343-357.
15. Rumbo M, Oltean M. Inmunología del trasplante intestinal y rechazo del injerto intestinal: desde los mecanismos básicos hasta los posibles biomarcadores. *Int J Mol Sci* 2023; 24(5):4541
16. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, et al. Desensibilización de imlifidasa en receptores de trasplante renal altamente sensibilizados y positivos para pruebas cruzadas: resultados de un ensayo internacional de fase 2 (Highdes). *Trasplante*. 2021; 105(8):1808-1817.
17. Spaggiari M, Lichvar A, Tzvetanov I, et al. Trasplante esplénico de donante fallecido temporal antes del trasplante intestinal: ¿una nueva estrategia para la desensibilización? *Proc de Trasplantes* 2021; 53(8):2602-2608.
18. Schinstock CA, Bentall AJ, Smith BH, et al. Resultados a largo plazo de los receptores positivos de pruebas cruzadas tratados con eculizumab: supervivencia del injerto, hallazgos histológicos e historia natural de los anticuerpos específicos del donante. *Am J Trasplante*. 2019; 19(6):1671-1683.
19. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, et al. Ensayo clínico aleatorizado del anticuerpo anti-IL-6 clarekizumab en el rechazo tardío del trasplante de riñón mediado por anticuerpos. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021; 32(3):708-722. Disponible en: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2021/03000/a_randomized_clinical_trial_of_anti_il_6_antibody.21.aspx
20. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P et al. Terapia celular reguladora en el trasplante renal (The ONE Study): diseño y análisis armonizados de siete ensayos no aleatorizados, de un solo brazo, de fase 1/2A. *Lanceta*. 2020; 395(10237):1627-1639.
21. Kenison JE, Stevens NA, Quintana FJ. Inducción terapéutica de la tolerancia inmune antígeno-específica. *Nat Rev Immunol*. 2024 (24):338-357.
22. Zegarra-Ruiz DF, Kim D V., Norwood K, et al. Desarrollo tímico de linfocitos T específicos de la microbiota intestinal. *Naturaleza*. 2021; 594(7863):413-427.
23. Zhou AW, Jin J, Liu Y. Estrategias celulares para inducir tolerancia inmune después del trasplante de hígado: perspectivas clínicas. *Mundo J de Gastroenterol*. 2024 (30):1791-1800.
24. Husain I, Luo X. Células de donantes apoptóticas en trasplante. *Frente Immunol* 2021; 12: 626840.
25. Tinckam KJ, Sayegh MH. Tolerancia al trasplante en receptores pediátricos: lecciones y desafíos. Vol. 9, *Trasplante Pediatr*. 2005; (9):17-27.

26. Spitzer TR, Sykes M, Tolckoff-Rubin N, et al. Seguimiento a largo plazo de receptores de trasplante combinado de médula ósea y riñón compatible con antígeno leucocitario humano para el mieloma múltiple con enfermedad renal terminal. *Trasplante*. 2011; 91(6):672-676.
27. Crosby K, Long KD, Fu J. Tolerancia mediada por quimerismo en el trasplante intestinal. *Gastroenterol Clin North Am*. 2024 (53): 413-430.
28. Sykes M. Tolerancia en el trasplante intestinal. *Hum Immunol*. 2024; 85(Sup11):110793.
29. Fu J, Zuber J, Martinez M, et al. Los aloinjertos intestinales humanos contienen células madre y progenitoras hematopoyéticas funcionales que se mantienen mediante un grupo circulante. *Célula Madre Célula*. 2019; 24(2):227-239. e8.
30. Fu J, Zuber J, Shonts B, Obradovic, et al. Las respuestas linfohematopoyéticas de injerto contra huésped promueven quimerismo mixto en pacientes que reciben trasplante intestinal. *J Clin Invest*. 2021; 131(8):E141698.
31. Zeleniak A, Wiegand C, Liu W et al. Construcción de novo de un compartimento de células T en ratones humanizados injertados con organoides de timo derivados de iPSC. *Métodos Nat*. 2022; 19(10):1306-1319.
32. Rai A, Claridge B, Lozano J, Greening DW. El descubrimiento de las vesículas extracelulares y su aparición como terapia de próxima generación. Vol. 135, *Circ Res* 2024; 135(1): 198-221.
33. Kou M, Huang L, Yang J, et al. Vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales para la inmunomodulación y la regeneración: ¿una herramienta terapéutica de próxima generación? *Muerte Celular Dis*; 2022; 13(7):580.
34. Dooley K, McConnell RE, Xu K, et al. Una plataforma versátil para generar vesículas extracelulares diseñadas con propiedades terapéuticas definidas. *Mol Ther*. 2021; 29(5):1729-1743.
35. Naaz A, Turnquist HR, Gorantla VS, Little SR. Estrategias de administración de fármacos para la inmunomodulación local en el trasplante: Cerrando la brecha traslacional. Vol. 213, *adv Drug del Rev*. 2024; 213:115429.
36. Azzi J, Yin Q, Uehara M, Otori S, et al. Entrega dirigida de inmunomoduladores a los ganglios linfáticos. *Rep. de Celda* 2016; 15(6):1202-1213.
37. Boks MA, Kager-Groenland JR, Haasjes MSP, Zwaginga JJ, van Ham SM, ten Brinke A. Las células dendríticas tolerogénicas generadas por IL-10 son óptimas para la inducción de células T reguladoras funcionales: un estudio comparativo de la DC de aplicación clínica humana. *Clin Immunol*. 2012; 142(3):332-342.
38. Jhunjhunwala S, Balmert SC, Raimondi G, et al. Formulación de liberación controlada de IL-2, TGF- β 1 y rapamicina para la inducción de células T reguladoras. *J Liberación de control*. 2012; 159(1):78-84.
39. Dutkowsski P, Guarrera J, de Jonge J, Martins P, Porte R, Clavien P. Evolución de las tendencias en la perfusión mecánica para el trasplante de hígado. *Gastroenterología*. 2019; (156):1542-1557.
40. Croome KP. Optimización de la utilización del injerto hepático a partir de la donación después de la muerte circulatoria de los donantes. *Rep. de Trasplante* 2025;12:7.
41. Shieh SJ, Vacanti JP. Ingeniería de tejidos de última generación: desde la ingeniería de tejidos hasta la construcción de órganos. *Cirugía*. 2005; 137(1):1-7.
42. Wang B, Qinglai T, Yang Q, et al. Matriz acelar funcional para la reparación de tejidos. *Mater Hoy Bio*.2023; (18):100530.
43. Sohn S, Van Buskirk M, Buckenmeyer MJ, Londoño R, Faulk D. Ingeniería de órganos completos: enfoques, desafíos y direcciones futuras. *Appl Sci* 2020; 10(12), 4277.
44. Badylak SF, Taylor D, Uygun K. Ingeniería de tejidos de órganos completos: descelularización y recelularización de andamios de matriz tridimensional. *Annu Rev Biomed Eng*. 2011; 13:27-53.
45. Bishop ES, Mostafa S, Pakvasa M, et al. Tecnologías de bioimpresión 3D en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa: tendencias actuales y futuras. *Genes y enfermedades*. 2017; 4(4): 185-195.
46. Doss MX, Sachinidis A. Desafíos actuales del modelado de enfermedades basado en iPSC e implicaciones terapéuticas. *Células*. 2019. 8(5):403.
47. Takahashi K, Yamanaka S. Inducción de células madre pluripotentes de cultivos de fibroblastos adultos y embrionarios de ratón por factores definidos. *Celda*. 2006; 126(4):663-676.
48. Wang W, He W, Ruan Y, Geng Q. Primer trasplante de corazón de cerdo a humano. *Innovación* 2022; 3(2):100223.
49. Ryczek N, Hryhorowicz M, Zeyland J, Lipiński D, Słomski R. Tecnología CRISPR/Cas en la investigación de xenotrasplantes de cerdo a humano. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6): págs. 1-22.
50. Jagdale A, Nguyen H, Li J et al. ¿La expresión de una proteína reguladora del complemento humano en células de xenoinjerto las protege de la activación sistémica del complemento? *Int J Surg*. 2020; 83:184-188.

Si desea citar nuestro artículo:

López Santamaría M. Trasplante intestinal. Un procedimiento a medio desarrollar. Avances en inmunomodulación. An RANM. 2025;142(02): 150-157. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev05