

Del alotransplante al xenotransplante: la compatibilidad antigénica donante-receptor por medio del Complejo Mayor de Histocompatibilidad CMH

Elkin F. Amaya V., Jeannette Navarrete O. Bac.M.Sc*

Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, *Bac. M.Sc. Docente Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

Correspondencia: jnavarreteo@unicolmayor.edu.co

Recibido: 31-08-06 / Aceptado: 03-10-06

Resumen

Los trasplantes de órganos han sido una herramienta del área clínica para la búsqueda del mejoramiento de la calidad en la salud humana e igualmente brinda al paciente una nueva oportunidad de vida. Esta solución se ha visto obstaculizada por el déficit de órganos suficientes ya que para su obtención se han encontrado grandes dificultades, dentro de las cuales se pueden nombrar la negativa de las familias, los costos, la demora en la captación del órgano, la falta de infraestructura logística que permita realizarlo en un tiempo óptimo, las fallas en el transporte del órgano poniendo en riesgo el éxito del trasplante, entre otras. Por todo lo anterior y teniendo en cuenta el posible rechazo a causa de la compatibilidad de los complejos reconocedores de antígeno entre donante y receptor, se ha fijado la mirada en órganos de animales denominados xenogénicos que puedan suplir esta problemática y nos permita tener una alternativa fácil de obtención de órganos para las personas que así lo requieran. Esta publicación tiene como objeto realizar una revisión amplia de las temáticas relacionadas con el trasplante, con el fin de analizar desde el punto de vista molecular e inmunológico las ventajas y desventajas de un trasplante xenogénico.

Palabras claves: alogénico, complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), histocompatibilidad, linfocitos T, polimorfismo, xenotransplante.

Abstract

Organ transplants have been a clinical area tool for the search of the improvement of the quality in the human health and it also offers the patient a new opportunity of life. This solution has been blocked by the deficit of enough organs. To obtain them there have been big difficulties like the negative of the families, the costs, the delay in the reception of the organ, the lack of logistical infrastructure that allows to carry it in a timely fashion, the flaws in the transport of the organ risking the success of the transplant, among others. For all the above and keeping in mind the possible rejection because of the compatibility of the complex antigen to recognize among donor and receiver, the scientists have looked at organs of animals denominated xenogenics that can solve this problem and it will allow us to have an alternative for the easy obtaining of organs for people that require it. This publication tries to carry out a wide revision of the contents of the transplant with the purpose of analyzing the advantages and disadvantages of a xenogenic transplant from the molecular and immunologic point of view.

Key words: allogeneic, histocompatibility, major histocompatibility complex (MHC), polymorphism, T-lymphocytes, xenotransplantation.

Introducción

El trasplante de órganos ha sido una herramienta importante en las últimas décadas que permite a los pacientes con enfermedades terminales, tener una oportunidad de vida al recibir un órgano. Aunque se ha buscado la forma de atraer donadores potenciales, no ha sido suficiente ya que diariamente las listas de espera se incrementan y los donadores no son suficientes para suplir la falta de órganos, por lo que sólo un pequeño porcentaje de pacientes se pueden ver beneficiados (1-3).

El trasplante es el proceso que implica tomar órganos o células de tejidos de un individuo llamado donador e implantarlas en otro compatible con él, denominado receptor. Los injertos pueden ser del mismo individuo (autógeno), otro de la misma especie (alógeno) o de diferente especie (xenogénico). El problema que se presenta frecuentemente entre donante y receptor es la activación de la respuesta inmune contra los órganos implantados, desencadenando una reacción inflamatoria conocida como rechazo (4-6).

Este rechazo se debe a reacciones del sistema inmune, el cual tiene como función proteger al organismo de sustancias potencialmente nocivas, así como detectar la presencia de sangre o tejido extraño en el cuerpo para desencadenar este proceso. Este fenómeno se debe al reconocimiento de antígenos presentes en las células o tejidos denominadas moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) (6-9).

Otra problemática a la que se ven enfrentados los pacientes es la baja tasa de obtención de órganos humanos, a lo que se le suma los costos del proceso, motivo por el cual estas personas no tienen acceso a una cirugía de este tipo o al tratamiento con inmunosupresores, quedándole como alternativa seguir viviendo con su enfermedad sin un órgano nuevo,

sujetos, en algunos casos, a máquinas que les supla sus funciones vitales. En búsqueda de una solución, los científicos han contemplado la posibilidad de usar órganos de animales para abastecer esta falta a menor costo (2,4).

El proceso que implica la utilización de órganos animales se denomina xenotrasplante. En los Estados Unidos de América se han trasplantado órganos de primate babuino (hígados, corazones y riñones) al hombre, observándose una supervivencia de hasta 70 días en los receptores. Inicialmente se escogió esta especie por que los humanos y los primates son especies bastante emparentadas filogenéticamente; sin embargo, existe una limitante ya que estos animales están protegidos por los diversos entes gubernamentales. Como segunda opción se ha tomado a los cerdos, ya que es un animal de fácil reproducción, no están en vía de extinción, sus órganos, por su forma y tamaño, son muy similares a los humanos, e implica menos inconvenientes éticos en su utilización como donadores de órganos (10). Por todo lo anterior, el objetivo de esta revisión es analizar las ventajas y desventajas del uso de órganos provenientes del cerdo como solución a la escasez de órganos para trasplante humano, lo que permitirá, posiblemente en un futuro, facilitar estrategias de mejoramiento de la salud humana.

Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) es una región multigénica altamente polimórfica. Sus genes, ubicados en el brazo corto del cromosoma 6, están estrechamente unidos y se heredan en bloque denominado haplotipo. Las moléculas que codifica el CMH son proteínas que actúan como receptores, se encuentran en las membranas de las células de nuestro

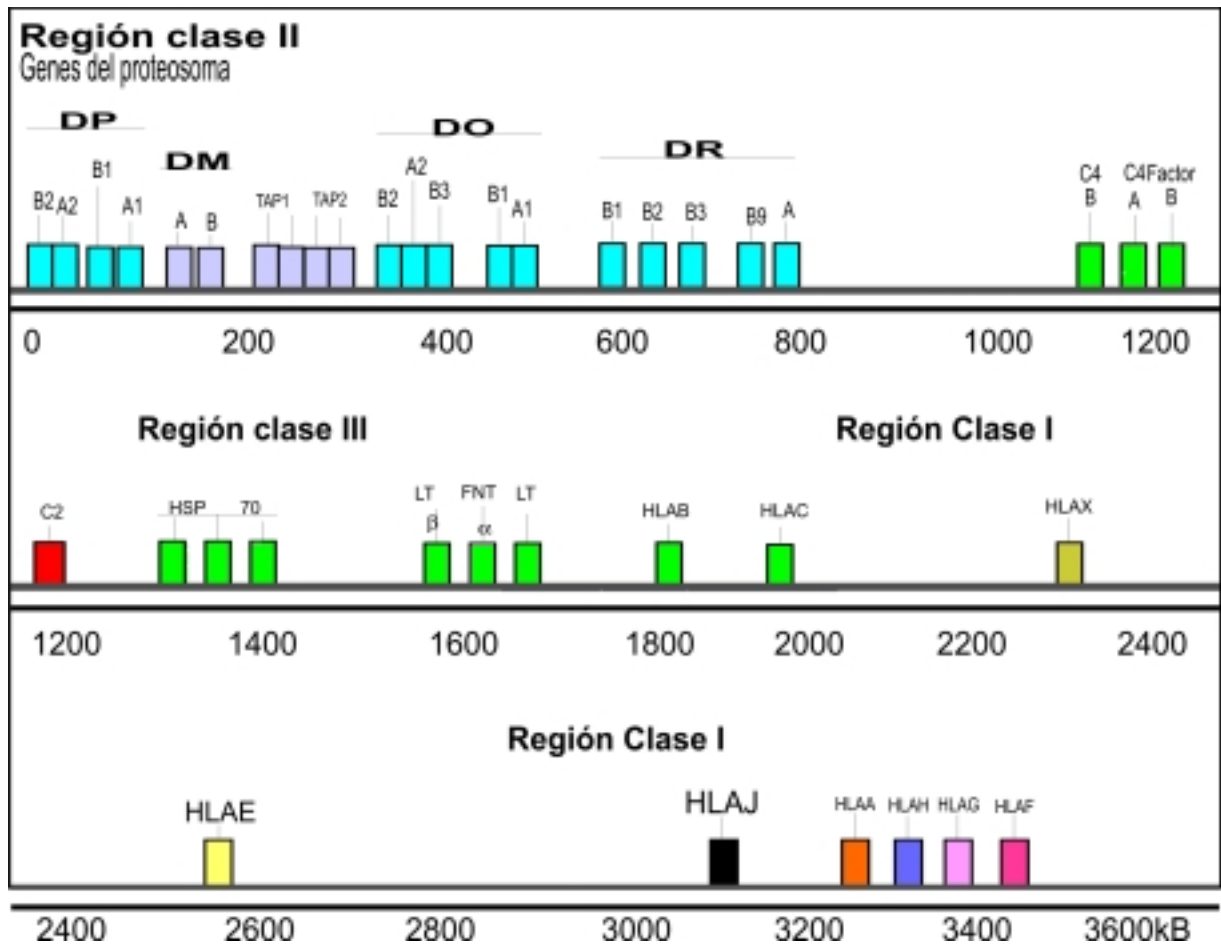


Figura. 1 Distribución de los genes del sistema HLA Clase I, II y III

organismo, son la parte fundamental de la respuesta inmunitaria en el reconocimiento de proteínas antigénicas y en el humano se denomina a este sistema HLA (Human leukocyte antigen) (4,11-14), Figura 1.

Moléculas de Histocompatibilidad Clase I

Las moléculas Clase I están codificadas por los genes HLA, A, B, C, E, F, G, H, J y se encuentran constituidas por dos cadenas polipeptídicas unidas no covalentemente; una cadena α o pesada codificada por los genes del CMH y una cadena β -2 microglobulina o cadena liviana codificada por el cromosoma 15, Figura 2. La β -2 microglobulina interactúa de forma no covalente con el segmento α -3 de la cadena pesada. De esta manera, la molécula de clase I se puede ensamblar en un heterodimero α - β -2 microglobulina. Una característica de estas moléculas es su polimorfismo, el cual está ubicado en los dominios α 1 y

α 2 de las moléculas Clase I. Estas moléculas son sintetizadas y expresadas en la membrana de toda célula nucleada y son responsables de presentar antígenos endógenos (virus, antígenos tumorales, entre otros) para desencadenar respuesta inmune (15,16).

Moléculas de Histocompatibilidad Clase II

Las moléculas Clase II se encuentran sobre la membrana de algunas células especializadas como los macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans linfocitos B, linfocitos T ayudadores y espermatozoides. Están compuestas por dos cadenas unidas también de modo no covalente; la cadena alfa y beta son sintetizadas por el CMH, Figura 3. El polimorfismo encontrado en las moléculas de clase II están ubicados alrededor de los segmentos α 1 y β 1, pero donde hay mayor predominancia es en el β 1. Estas moléculas tienen a cargo la presentación de antígenos exógenos (bacterias,

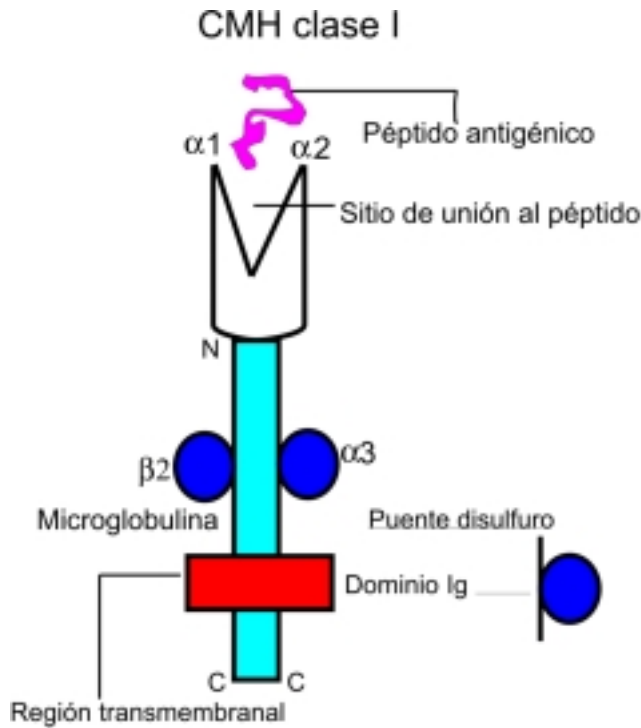


Figura 2. Moléculas Clase I: la cadena α posee tres segmentos en el extremo N-terminal: $\alpha 1$ y $\alpha 2$, que interactúan separados por un segmento en la lámina plegada β para formar el sitio de unión al péptido. Este espacio creado es lo suficientemente grande para que se adhieran péptidos entre 8 a 11 aminoácidos. El tercer segmento $\alpha 3$ se pliega para formar un dominio tipo Ig, este segmento contiene un bucle que sirve de unión a la molécula CD8 (15,17).

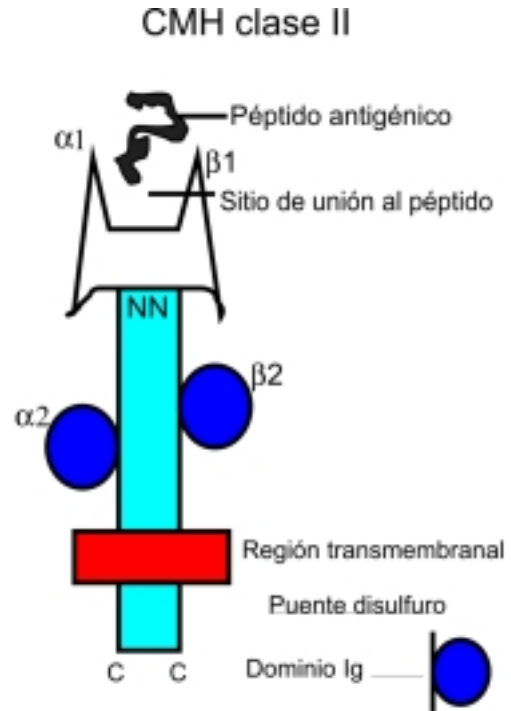


Figura 3. Molécula clase II: Ambas cadenas alfa y beta poseen en su extremo N-terminal segmentos $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$, $\beta 2$. Los sitios de unión al antígeno se encuentran entre los segmentos $\alpha 1$ y $\beta 1$, a través de un espacio originado de dos cadenas polipeptídicas distintas que son mayores que el formado por los segmentos $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del MHC I, permitiendo el procesamiento antigénico de 10 residuos en adelante (17).

hongos, parásitos, etc) a los linfocitos T CD4+ o LT ayudador implicado en la respuesta inmune. Los genes que codifican las síntesis de moléculas Clase II son HLA D, DR, DO, DP, DQ, DM, DN, DZ (6, 9, 18-19).

La expresión del CMH sobre las membranas celulares depende directamente del estímulo recibido por citoquinas como el interferón (INF) α , β y γ , así como de la función de proteínas chaperonas como la $\beta 2$ -microglobulina, proteína TAP, entre otras. Por otro lado, la expresión de las moléculas del CMH en las células dendríticas está determinada durante el proceso de maduración y sobre los Linfocitos B, en donde las moléculas del CMH se expresan de manera constitutiva (9, 20, 21).

Funciones del CMH

Estas moléculas son necesarias para el reconocimiento inmunitario por parte de los linfocitos T, los cuales reconocen el antígeno para desencadenar

respuesta inmune, siempre y cuando sean presentados por las moléculas del CMH. Las diversas clases del CMH originan la restricción de diversas clases de linfocitos T, es decir, los linfocitos T tienen en su superficie receptores CD8 que reconocen antígenos que son presentados por las moléculas Clase I, mientras que aquellos con receptores CD4 están restringidos por moléculas CMH Clase II (22, 23, 24).

El procesamiento del antígeno por parte del CMH I consta de varias etapas:

- ❖ Producción de proteínas en el citosol.
- ❖ Degradación proteolítica de proteínas citosólicas.
- ❖ Transporte de péptidos desde el citosol al retículo endoplásmico por TAP 1 y 2.
- ❖ Ensamblaje de complejos péptido-molécula de clase I en el retículo endoplásmico.
- ❖ Expresión de complejos péptido-molécula clase I en la superficie celular (17, 24, 25).

En el caso de los antígenos exógenos (bacterias, parásitos, hongos, etc) se requiere que sean fagocitados o endocitados para que el sistema reconozca las estructuras antigénicas del agente agresor (péptidos) y sean presentadas por medio de las moléculas Clase II a los linfocitos T CD4, y así desencadenar la respuesta inmune (16,21,23).

El procesamiento del antígeno en el CMH-II consta de:

- ❖ Captación de las proteínas extracelulares y involucramiento por los endosomas en la CPA.
- ❖ Internalización de la proteína en el complejo endosoma-lisosoma.
- ❖ Biosíntesis y transporte de las moléculas CMH-II a los endosomas.
- ❖ Asociación y procesamiento del péptido con la molécula del CMH-II en la vesícula.
- ❖ Expresión del complejo péptido-CMH-II para la presentación antigénica (17).

Otra de las funciones que cumple el CMH es el reconocimiento de lo propio, ya que ayuda a mantener la identidad del individuo al reconocer moléculas que no sean parte de su constitución fenotípica y genotípica, lo que permite inducir y regular la respuesta celular, siendo fundamental para el carácter genético y la diferencia, ya sea igual o de diferente especie. De este modo las especies animales también poseen CMH como sistema de reconocimiento Ej: en el ratón se le conoce como H2, en el perro Hd, en los bovinos BoLA, en el caballo como ELA, en las cabras como CLA, en las aves el CMH y se divide en dos clases RFP-Y y B (8,26).

CMH en cerdos

El CMH en el cerdo se conoce como SLA (*Swine Leukocyte Antigen*) y en la actualidad se ha estudiado de manera comparativa con el HLA, ya que los órganos de estas dos especies cuentan con características similares como su estructura morfofisiológica y funcional, que hacen de esta

especie un donador potencial en órganos xenogénicos para el ser humano (5,8,27).

Los genes del SLA se encuentran localizados en el cromosoma 7 con alrededor de 70 genes ya caracterizados, los cuales codifican la síntesis de proteínas integradas en la membrana celular. Los genes de la clase I y III se localizan en el brazo corto mientras que los genes clase II se localizan en el brazo largo del mismo cromosoma. La región de las moléculas Clase I contienen en su interior doce genes, de los cuales 4 son funcionales; los genes tipo II codifican para las moléculas Clase II y los genes clase III codifican para factores de complemento, situación que es similar en el humano (27, 28).

A nivel molecular, en relación a los antígenos de histocompatibilidad, se pueden encontrar semejanzas y diferencias las cuales favorecen en alguna medida la posibilidad de transplantar órganos de cerdo a hombre. De acuerdo con la Tabla 1, el funcionamiento de estas moléculas es semejante entre cerdo y humano como en el caso de la presentación de antígenos función que se encuentran involucrados en la activación de la respuesta inmune principal causante del rechazo de órganos (3).

Los mecanismos de rechazo de órganos entre individuos de una misma o diferente especie son causados por la activación de linfocitos T, los cuales reconocen las moléculas de histocompatibilidad. Este reconocimiento puede ser directo cuando interactúa con el antígeno del aloinjerto o indirecta a través de las células presentadoras de antígeno de un modo más restringido. Una vez los linfocitos están activos, estos provocan destrucción del tejido a través de un efecto citotóxico por los Linfocitos T CD8+, la producción de citoquinas proinflamatorias o la producción de anticuerpos a partir de los linfocitos B (29).

El rechazo al órgano transplantado puede ser de tres tipos:

- ❖ *Rechazo hiperagudo*: se caracteriza por una oclusión trombótica en las vías sanguíneas del injerto que comienza a los pocos minutos u horas al res-

Tabla 1. Cuadro comparativo entre el sistema de Histocompatibilidad de humano (HLA) y cerdo (SLA).

HLA	SLA
<p>Moléculas Clase I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Son heterodímeros formados por una cadena pesada de 45kd y una cadena liviana de 12kd asociada no covalentemente denominada β-2 micro globulina. • Se localizan en un segmento de 2.000Kb de DNA en el extremo telomérico del cromosoma 6 humano. • Se expresa fenotípicamente los genes HLA- A, B, C, E, G siendo este último de gran importancia en el desarrollo y maduración fetal. • Se encuentra en todas las células nucleadas, excepto los eritrocitos. • Presenta los antígenos endógenos (virus, antígenos tumorales) • Activa linfocitos T citotoxicos CD8⁺. 	<p>Moléculas Clase I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Están formados por heterodimeros de dos cadenas: una cadena pesada α de 45Kd polimorfica y codificada por genes SLA y una cadena ligera β de 12Kd no polimorfito. • Se localiza en un segmento de 70 genes en el cromosoma No 7. • El fenotipo del SLA expresa 2 o 3 loci clase I, denominados, SLA-A, SLA-B y SLA-C con 7 a 10 genes diferentes. • Está presente en todas las células con núcleo con excepción de las neuronas y trofoblastos. • Presenta antígenos endogenos como virus o fagos. • Activa linfocitos CD8⁺ o LT citotoxico
<p>Moléculas Clase II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compuestos por heterodimeros glicoproteicos α de 33Kd y β de 27Kd. • Se expresa fenotípicamente el locus D para HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DO. • Sus moléculas se expresan en la superficie de membranas de células migratorias con función de ser células presentadoras de antígeno (CPA) como los linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales, células de Lanherhans y otras como los espermatozoides y los Linfocitos T ayudadores CD4. • Presenta antígenos exógenos • Activa los linfocitos T ayudadores por medio de las CPA 	<p>Moléculas Clase II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Están formados por dos cadenas glicoproteicas α de 35Kd y β de 29Kd. • Se expresan fenotípicamente SLA-DRA, SLA-DRB, SLA-DQA, SLA-DQB, SLA-DPA, SLA-DPB. • Se encuentran en los linfocitos B, las células presentadoras de antígenos (CPA) y en varias subpoblaciones de LT. • Presenta antígenos exógenos • Activa los linfocitos CD4⁺ por presentación del péptido antigénico por medio de las CPA.

tablecer el flujo sanguíneo entre el injerto y el receptor. La reacción está mediada por anticuerpos preexistentes y la acción del complemento que ocasiona lesiones endoteliales seguido de la activación de la cascada de coagulación.

- ❖ *Rechazo agudo:* se presenta semanas después del restablecimiento del flujo sanguíneo. Esta reacción es mediada por linfocitos T y B activos, produciendo daño parenquimatoso y vascular en el injerto. Esta respuesta está dada por la inmunidad adaptativa, la cual da inicio a los mecanismos efectores para el rechazo.
- ❖ *Rechazo crónico:* se da en un periodo prolongado de tiempo, que generalmente son años después del

la cirugía. Se caracteriza por fibrosis y alteraciones vasculares causadas por reacciones inmunitarias y la síntesis de citoquinas que estimulan los fibroblastos para rechazar el órgano (5, 6, 9, 29, 30).

Se ha observado que en los xenotransplantes entre cerdo y humano el tipo de rechazo que se presenta con más frecuencia es el hiperagudo, situación que sigue en investigación con miras a solucionar esta problemática. Es de anotar la importancia que tienen los órganos de cerdo, que como se mencionó anteriormente, son compatibles tanto en forma como en funcionalidad y es la situación más viable para la falta de órganos por su fácil obtención (30, 31).

Xenotransplante

Es el proceso que involucra el trasplante de un órgano, células o tejidos que provienen de un animal a humano, las cuales son morfofisiológicamente compatibles, en donde el cerdo es el candidato ideal. El xenotransplante ha sido la nueva alternativa en la medicina, ya que actualmente la cantidad de órganos de donantes humanos para los trasplantes no es suficiente para cubrir la cantidad de pacientes en listas de espera que lo requieren (31-36).

De acuerdo al tipo de rechazo los xenotransplantes se clasifican en concordantes y discordantes. En los modelos discordantes, la presencia antes del trasplante de anticuerpos naturales o preformados en el receptor contra el donante provoca un rechazo hiperagudo. Por el contrario, en los modelos concordantes, los anticuerpos se generan tras la exposición a los antígenos del xenoinjerto, produciéndose el rechazo varios días después del trasplante (20, 34). El rechazo del órgano entre cerdo y humano se presenta por una reacción determinada por un glicopéptido denominado Gal- \bar{U} -1,3Gal, que se expresa en células porcinas y es responsable de activar la respuesta inmune innata y específica en donde los anticuerpos naturales xenogénicos, son los responsables del rechazo de tipo hiperagudo (29,37,38).

Como estrategia para disminuir el rechazo del órgano se ha estudiado la posibilidad de intervenir en la no expresión del Gal \bar{U} 1,3-Gal por medio de enzimas que puedan interferir en la expresión de este (37,38).

Historia del Xenotransplante

El desarrollo histórico data del siglo XVII, cuando se realizó el intento de reparar un traumatismo craneal de un aristócrata ruso a través del uso de huesos craneales de perro; Jonh Hunter, por la misma época realizó la vascularización y desarrolló un diente humano inmaduro en la cresta de un gallo vivo; en 1902 Emerich Ullman realizó el trasplante de riñón de cerdo en una mujer; en 1905, Princeteau realizó un

trasplante de riñón de conejo en un niño que sufría de insuficiencia renal; en 1910, Unger implantó el riñón de un mono en un humano; en 1917, John R. Brinkley en EUA implantó testículos de cabra en hombres para el tratamiento de impotencia e infertilidad; en 1963, Keith Reemtsma transplanto 13 riñones de chimpancés en pacientes con falla renal, donde uno de los pacientes logró sobrevivir por 9 meses antes de sufrir desequilibrio electrolítico y posteriormente el rechazo del xenoórgano; en 1984 se realizó un trasplante de un corazón de babuino en una recién nacida con problemas cardiacos, la cual murió a los 20 días; durante los años de 1992 a 1996 pacientes de Polonia e India recibieron trasplante de corazón de cerdo; en el año 2004 se observó en babuinos la sobrevivencia del trasplante de corazón de cerdo por 6 meses con inmunosupresores (33, 35, 39-41).

De acuerdo con lo anterior se observa que el xenotransplante no ha dado buenos resultados, lo que obligó a los científicos a continuar con los alotransplantes entre familiares ó de cadáveres histocompatibles. Sin embargo, al no haber órganos de origen humano suficientes, el xenotransplante volvió a ser tema de estudio (4, 41).

Cerdos transgénicos

Para la obtención de cerdos transgénicos, uno de los posibles métodos aplicables es la internalización de DNA en los espermatozoides por medio de un vector que transporte el material genético y pueda llegar a su núcleo. Una vez modificados son inseminados artificialmente en la madre porcina para que desarrolle el embrión y exprese la proteína en la célula endotelial porcina (42). Para la aceptación de los xenotransplantes ha sido muy importante el desarrollo de animales que llevan alterados uno a varios genes específicos e incluso animales en los que se ha eliminado o inactivado completamente un gen (43).

Algunos métodos que se han utilizado en la producción de cerdos transgénicos son el desarrollo de cepas que expresan, a nivel del endotelio vascular,

moléculas reguladoras de complemento como la CD55, CD46 y CD59 que inhibe su acción y pueden conferir una protección contra el RHA. Esta inhibición es específica de cada especie, ya que la CD59 humana modula esta actividad en el control de la respuesta inmunitaria (29).

Riesgos del xenotransplante

Es común pensar en los riesgos de la transmisión de enfermedades al recibir órganos de animales, situación que es frecuente, ya que la zoonosis entre animales y humanos es habitual desde el pasado hasta nuestros días. Por tal motivo, se ha estudiado el desarrollo de zoonosis a causa de agentes patógenos específicos de los porcinos, como es el caso del retrovirus endógeno porcino (PERV), el cual se multiplica en las células mononucleares periféricas, células endoteliales, los islotes pancreáticos y algunas líneas celulares del riñón del cerdo (28,29,44,45).

Aunque hay dos subgrupos del virus PERV (A y B) que pueden infectar las células humanas *in vitro*, el PERV-A es el retrovirus de mayor riesgo de contagio para personas que se someten a un xenotransplante. Del mismo modo, algunos virus cercanos al PERV como el virus de la leucemia en gibones, felinos y el MLV (virus de leucemia murina) relacionados en las alteraciones hematopoyéticas malignas, pueden ser infectivos en el ser humano, sobre todo en condiciones de inmunosupresión (44). El riesgo de transmisión del virus PERV al ser humano podría aumentar a causa de recombinación homóloga entre los diferentes tipos de virus, sobre todo el virus PERV A con el PERV C, el cual aumenta la capacidad infectante del virus (46-48).

Conclusiones

Actualmente la ciencia médica puede realizar alrededor de 25 trasplantes de tejidos y órganos humanos, lo que ha permitido la supervivencia del 60% de los pacientes en cinco años. Pero desde 1988 la cifra de pacientes fallecidos en espera de un órgano

ha ido en constante aumento, al igual que el número de pacientes que dependen de un riñón artificial, cuya limitante principal son los costos elevados, situación que es crítica para muchas personas que no tienen la capacidad económica para sufragar el precio de estos procedimientos, por lo que sus alternativas de vida cada día se agotan (2,40).

Se puede considerar el trasplante de corazones o de hígados de cerdo como una posible solución en pacientes que deban estar en listas de larga espera hasta encontrar un aloinjerto compatible para el receptor. Aparte del rechazo, una limitante de los xenotransplantes es el riesgo de infecciones por virus o bacterias zoonóticas. Los cerdos, por ejemplo, son portadores de un virus conocido como el retrovirus endógeno porcino (PERV); este virus puede invadir las células del receptor y propagarse por todo el organismo, comprometiendo la salud del mismo. Por lo tanto se debe seguir estudiando la patogenicidad de este virus y las ventajas y desventajas que puede ofrecer un xenotransplante entre cerdo y humano (23, 35).

Teniendo en cuenta los riesgos de infección con el virus PERV, el donante debe poseer una inmunidad que le permita desarrollar memoria contra este patógeno. Todo paciente que reciba el xenotransplante debe someterse a un tratamiento inmunosupresor, para que su sistema inmune reaccione adecuadamente.

Una posible solución está en la inducción de tolerancia con los antígenos Gal-Ü-1,3-Gal porcinos, para evitar que los LT no actúen y por ende no produzcan rechazo contra el órgano. Esto lo han logrado los investigadores usando técnicas de ingeniería y quimerismo molecular, las cuales han permitido el desarrollo de cerdos transgénicos que no expresan este epítipo. Estos descubrimientos, junto con la inmunosupresión, dan nuevas perspectivas del trasplante (29, 41).

Aunque los sistemas HLA y SLA tienen diferencias moleculares y genéticas, cumplen con la misma función en el individuo: manifestar una respuesta inmunitaria en presencia de antígenos que no

Tabla 2. Obstáculos para xenotransplante.

Características	Primate a Humano	Cerdo a Humano
Rechazo	++	++++
Incompatibilidad metabólica	++	++++
Transmisión de infecciones	++++	?
Problemas éticos sociales	+++++	++
Disponibilidad	+++++	+

(Bazán M. 2004)

pertenezcan a su propio sistema ya sea por acción celular ó humoral. Por esta razón si no se encuentra una forma de controlar dicha reacción de forma exitosa, el fenómeno de rechazo será una constante en los xenotransplantes (11,27).

Es de anotar que se han usado otras especies como posibles donantes de órganos como el chimpancé, orangután, babuino o gorila; estos animales a pesar de su gran homología con el humano no son de fácil acceso y pueden surgir problemas éticos ya que son especies en peligro de extinción, igualmente tienen el riesgo de transmitir infecciones zoonóticas, Tabla 2 (21,39).

Por estas circunstancias se ha optado como una segunda opción: el cerdo, ya que se reproduce fácilmente, se puede tener un control de la población adecuado y pueden ser manipulados genéticamente para obtener gnotobiotas (organismos libres de enfermedades transmisibles para el hombre) (21,39). Por lo anterior, los bioingenieros están intentando modificar genéticamente a los cerdos para evitar el rechazo hiperagudo (34).

Los esfuerzos de los científicos para obtener crías de cerdo libre de agentes infecciosos, es la meta más ambiciosa para el éxito del xenotransplante. Luego de analizar el problema de rechazo del xenoórgano, se deben tener medidas de control médico y ambiental para los criaderos de estos animales destinados al xenotransplante y su estricta vigilancia, la cual puede prevenir la contaminación por un agente biológico.

El xenotransplante es una propuesta científica que no ha sido del todo aceptada, ya que los avances científicos con respecto a este tema son muy diversos, aunque también hay que tener en cuenta, que si esta

opción resultase ser viable en su totalidad, se debe reflexionar sobre la perspectiva del receptor al plantearse una situación de trasplantes con órganos de animales, esto asociado a las situaciones éticas y ambientales. Finalmente, este método sólo busca mejorar la calidad de salud humana a través de recursos de fácil disposición y únicamente los estudios futuros determinaran su aplicabilidad en la clínica.

Referencias

1. Fuchimoto Y, Yamada K, Shimizu A, Yasumoto A, Sawada T, Huang C, et al. Relationship between Chimerism and Tolerance in a Kidney Transplantation Model. *The Journal of Immunology*. 1999; 162: 5704-5711.
2. Horig H, Papadopoulos J, Vegh Z, Palmier E, Angeletti R, Nathenson S. An in vitro study of the dynamic features of the major histocompatibility complex class I complex relevant to its role as a versatile peptide-receptive molecule. *PNAS*. 1997; 94:13826-13831.
3. Weir D, Stewart J. *Inmunología*. 3a. Ed. Editorial Manual Moderno, México. 1999.
4. Spice B. Are pigs the future of transplants? *Health, Science and Environment*. 2004 en post-gazette.com
5. Guéguen M, Long E. Presentation of a cytosolic antigen by major histocompatibility complex class II molecules requires a long-lived form of the antigen. *PNAS*. 1996; 93: 14692-14697.
6. Abbas, A. *Cellular and Molecular Immunology*. 3a. Ed Philadelphia: Saunders Company, 2004.
7. Bazán M, González N, Delgado L. Xenotransplante. Estado actual. limitantes y expectativas. *Rev Cubana Cir*; 2004; 43(2).
8. Pereyra L, Neblina F. Xenotransplantation: A View to the Past and an Unrealized Promise to the Future. *Experimental and clinical transplantation*. 2003; 1(1).
9. Pérez R, Fresnedo G, Rodríguez M. Rechazo de trasplantes. *Medicine, Doyma*. 2000; 8(26): 1342 - 1350.
10. Calne R. The future of organ transplantation: from the laboratory to the clinic. *The Royal Society Lond*. 2001; 767-761.
11. Rojas W. *Inmunología*. 13ava. Ed. Corporación para las investigaciones Biológicas. Colombia.2004.
12. Guedes M, Monitor T. ¿Son los cerdos la mejor opción para el xenotrasplante? *Internacional Pigletter*. 2002;22(8):45-48.
13. Cervantes J. Aspectos inmunológicos de la infección por papilomavirus humano. Rol del complejo mayor de histocompatibilidad. *Rev Med*. 2003; 14 (2): 95.
14. Costa C, Zhao L, Burton W, Bondioli K, Williams B. Expression of the human 1,2-fucosyltransferase in transgenic

- pigs modifies the cell surface carbohydrate phenotype and confers resistance to human serum-mediated cytolysis. *The FASEB Journal*. 1999; 13:1762-1773.
15. Ackerman L, Kyritsis C, Tampe R, Cresswell P. Early phagosomes in dendritic cells form a cellular compartment sufficient for cross presentation of exogenous antigens. *PNAS*. 2003; 100(22).
 16. Tizard I. *Inmunología veterinaria*. 2da edición. Mac Graw Hill. 2002.
 17. Niebert M, Tonjes R. Evolutionary Spread and Recombination of Porcine Endogenous Retroviruses in the Suiformes. *Journal of virology*. 2005; 79: 649-654.
 18. Hughes E, Hammond C, Cresswell P. Misfolded major histocompatibility complex class I heavy chains are translocated into the cytoplasm and degraded by the proteasome. *PNAS*. 1997; 94: 1896-1901.
 19. Qari H, Magre S, J. Lerma García G, Hussain Althaf I, Takeuchi Y, Patience C, Robin A, Weiss, Heine W. Susceptibility of the Porcine Endogenous Retrovirus to Reverse Transcriptase and Protease Inhibitors. *Journal of Virology*. 2001; 75(2): 1048-1053.
 20. Lavitrano M, Bacci M, Forni M, Lazzereschi D, Stefano C, Fioretti D. Efficient production by sperm-mediated gene transfer of human decay accelerating factor (hDAF) transgenic pigs for xenotransplantation. *PNAS*. 2002; 99(22):14230-14235.
 21. Yamamoto J, Granados J. El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y las enfermedades autoinmunes. Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de nutrición Salvador Subirán. México 2000.
 22. Díaz J. ¿Cómo ganar la batalla contra la escasez de tejidos y órganos para trasplantes? *Cirugía y Cirujanos*. 2005; 73(3): 159-160.
 23. Lee R, Yamada K, Houser S, Womer K, Maloney M, Rose H, Sayegh M, Madsen J. Indirect recognition of allopeptides promotes the development of cardiac allograft vasculopathy. *PNAS*. 2001; 98(6): 3276-3281.
 24. Thauan O, Field A, Dai J, Louedec L, Patey N, Bloch M, Mandet C, Belair M, Bruneval P, Meilhac O, Bellon B, Joly E, Michel J, Nicoletti A. Lymphoid neogenesis in chronic rejection: Evidence for a local humoral alloimmune response. *PNAS*. 2005; 102(41):14723-14728.
 25. Blanco Myriam L. El rechazo de los xenoinjertos se podría evitar con nuevas estrategias. *Salud y medicina*. 1997(27).
 26. Cotran K, Collins R. *Patología Estructural y Funcional*. 6 ed. Editorial McGraw Hill interamericana. 2004.
 27. Otchet A. *Xenotrasplantes: sopesar los riesgos*. UNESCO. 2000.
 28. Bartosch B, Stefanidis D, Myers R, Weiss R, Patience C, Takeuchi Y. Evidence and Consequence of Porcine Endogenous Retrovirus Recombination. *J Virol*. 2004; 78: 13880-13890.
 29. Cozzi E, Bhatti F, Schmoekel M. et al. Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts, *Transplantation* 2000; 70:15-21.
 30. Ybarra R. Bloquean en cerdos dos genes asociados al rechazo hiperagudo. XIX congreso internacional de la sociedad de trasplantes. 2002; *Diario medico.com*.
 31. Stein A, Mañez R, Crespo F. Xenotrasplante. ¿Estamos listos? *Complejo Hospitalario Juan Canalejo*. 1er congreso virtual de cardiología. 2004.
 32. Sugita M, Van der Wel N, Rogers R, Peters P, Brenner M. CD1c molecules broadly survey the endocytic system. *PNAS*. 2000; 97(15): 8445-8450.
 33. Morera L, González T, Lorenzo R, Vilches D, Martínez Z, Guerreiro A. Estudio preliminar de la frecuencia fenotípica y genética de los antígenos HLA en la enfermedad de Vogt-koyanagi-harada. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001; 17(2):128-31.
 34. Tourne S, Miyazaki T, Wolf P, Ploegh H, Benoist C, Mathis D. Functionality of major histocompatibility complex class II molecules in mice doubly deficient for invariant chain and H-2M complexes. 1997; 94: 9255-9260
 35. Sánchez Vizcaino J. *Introducción a la inmunología porcina*. En: www.sanidadanimal.info. 2001
 36. Borrego M, Speight P, Barreto W. Expression of Major Histocompatibility Complex class II and costimulatory molecules in oral carcinomas in vitro. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10: 188-195.
 37. Casciani C, Cipriani S. The first renal human transplant and the first xenotransplant in Italy. *J Nephrol* 2004(17): 479-482
 38. Máximo J. *Obtenga sus órganos de reemplazo en el supermercado*. San Juan Star. 2002.
 39. Ramsoondar J, Macháty Z, Costa C, Barry L, Fodor W, Bondioli K. Production of Û-1,3-Galactosyltransferase-Knockout Cloned Pigs Expressing Human Û-1,2-Fucosyltransferase. *Society for the Study of Reproduction*. 2003: 437-445.
 40. Rocha P, Carvalho E. Prostanoids modulate inflammation and alloimmune responses during graft rejection. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38: 1759-1768
 41. Harrison I, Takeuchi Y, Bartosch B, Stoye J. Determinants of High Titer in Recombinant Porcine Endogenous Retroviruses. *Journal of virology*. 2004; 78(24): 13871-13879.
 42. Castañeda M. *Trasplantes celulares: De terapia celular a células autólogas personalizadas*. *Acta médica grupo ángeles*. 2005; 3(2).
 43. Méndez Aguilar C, Vázquez Suárez M, Pinson Guerra A. Participación de enfermería en la coordinación de trasplantes de órganos. *Archivos de cardiología México*. 2002;(72): 241-246.
 44. Manni J. *Lo propio, lo extraño y lo propio modificado*. *Medicina*. 1996; 56(6).
 45. Gromme M, Uytdehaag F, Janssen H, Calafat I, Binnendijk R. Recycling MHC class I molecules and endosomal peptide loading. *PNAS*. 1999;(96): 10326-10331.
 46. Ericsson T, Takeuchi Y, Templin C, Gary Q, Farhadian S, Wood J. Identification of receptors for pig endogenous retrovirus. *PNAS*. 2003; 100(11): 6759-6764.
 47. Cruz R. Recognition of classical works in the history of genetics. *Rev Méd Chile* 2003; (131):220-224.
 48. Thomas A, Takeuchi Y, Templin C, Quinn G, Farhadian S, Wood B, Oldmixon Beth A, Suling K, Ishii J, Kitagawa Y, Miyazawa T, Salomon D, Weiss R, Patience Clive. Identification of receptors for pig endogenous retrovirus. *PNAS*. 2003; 100(11): 6759-6764.