

Marc Güell: “Me sorprendería que en los próximos cinco años no viéramos avances en trasplantes de órganos de cerdo”

Marc Güell, Premio Nacional de Investigación para Jóvenes Ángela Ruiz Robles 2022 en el ámbito de la transferencia de tecnología del Ministerio de Ciencia e Innovación de España, investigador principal del Translational Synthetic Biology Lab, profesor de la Universidad Pompeu Fabra y cofundador de Integra Therapeutics, ha dedicado parte de su trabajo a investigar trasplantes de órganos de cerdos a personas. Es científico fundador en Massachusetts (EEUU) de eGenesis, una empresa de biotecnología que desarrolla órganos compatibles con los seres humanos.

Rosa Matas

¿Por qué se trabaja en trasplantes para humanos con el cerdo y no con el primate, animal al que nos parecemos más?

A veces parece contra intuitivo. Lo más cercano serían los primates, pero creo que hay un consenso muy grande en que el cerdo es el animal más adecuado. Por varias razones. Hay una razón ética, porque ahora mismo la experimentación en primates está extremadamente restringida. También hay una cuestión de seguridad biológica, porque todos recordamos de donde salió el SIDA. Básicamente, cuanto más cercana es una especie, más fácil es que salten patógenos.

Y una tercera razón es una cuestión práctica. Llevamos mucho tiempo trabajando con cerdos para cuestiones alimentarias. Sabemos muy bien cómo hacer biotecnología en cerdos, tanto a nivel de ingeniería genética como a nivel fisiológico. Trabajamos con cerdos que llamamos en miniatura, son parecidos a los humanos, pesan 60, 70 kilos. No se suelen usar los cerdos grandes que se usan para alimentación. Todo esto construye un buen compromiso desde el punto de vista ético, también técnico, de seguridad biológica.

Ha trabajado en humanizar los órganos para que sean compatibles con las personas. ¿Qué significa humanizar?

Se intenta hacer más parecido el tejido que se va a trasplantar, en este caso el recipiente humano, y se focaliza en puntos especialmente importantes. Uno de ellos es en los antígenos, por los que tenemos anticuerpos. Hay algunos genes que los cerdos tienen y que nosotros no tenemos. En este sentido se suelen quitar estos genes de los cerdos, porque nosotros tenemos anticuerpos y claro, habría un rechazo hiper agudo.

Igual que se hace en los trasplantes entre humanos, se realiza siempre lo que se llama un *cross match* (prueba para buscar

anticuerpos preformados contra los linfocitos de un posible donante en el suero de la persona receptora). Básicamente, se mira que no haya reactividad entre donante y receptor. Este es uno de los puntos clave. Otros factores que se humanizan son determinados elementos del sistema inmunitario para hacerlos más compatibles.

Y otro punto muy importante es la circulación de la sangre, todo el sistema de coagulación. En el fondo, la sangre humana tendrá que fluir por el órgano del cerdo. Y esto también se tiene que trabajar para evitar que haya conjugaciones aberrantes.

“Sabemos muy bien cómo hacer biotecnología en cerdos, tanto a nivel de ingeniería genética como a nivel fisiológico”

¿En esta humanización ha tenido que ver la técnica de edición genética de cortar ADN CRISPR en la que usted trabajó en EEUU?

Creo que tiene un impacto muy importante. No es imprescindible, pero sí que facilita mucho la vida, ya que estamos hablando de, probablemente, el producto biotecnológico más sofisticado que existe ahora mismo. Estamos hablando de, quizá, hasta diez cambios genéticos de un animal transgénico, que es muchísimo más que la mayoría de otras aplicaciones, y se necesita ingeniería genética muy sofisticada. Y precisamente una de las cualidades de CRISPR es que permite hacer lo que llamamos múltiples, hacer varios cambios a la vez o hacer las cosas muy rápido. A nivel tecnológico ha sido un empuje muy importante. Muchas de las cosas que teníamos que llevar a cabo para conseguir que el trasplante funcionara mejor se saben desde hace mucho tiempo. El problema es que no era factible implementarlo. La maduración de lo que son tecnologías de ingeniería genética, en gran parte, ha sido gracias a CRISPR.

Se ha trabajado en riñones y corazones. ¿En qué órganos piensa usted que puede tener éxito pronto?

En cuanto al éxito hay grandes diferencias. Por ejemplo, en el caso de riñones y corazones se habla de años de supervivencia, en modelo de primate, con un órgano de cerdo. Junto con los islotes pancreáticos, en riñón y corazón, por múltiples razones, se da muy buena compatibilidad fisiológica. También porque es un órgano que tiene menos células inmunitarias.

Varios equipos han conseguido supervivencias de años (en primates) y claro, esto ya empieza a parecerse a una solución terapéutica que tiene sentido. Ahora bien, si cambiamos a otros órganos como el hígado, la supervivencia se reduce mucho, pasamos de hablar de años a meses. En cuanto al pulmón, que es un órgano muy vascularizado, con muchísimas células inmunológicas, hablamos de, quizás, semanas.

El primer trasplantado con un corazón de cerdo modificado genéticamente murió dos meses después del trasplante y se apunta como causa posiblemente un virus porcino.

¿Qué resultados hay en riñón?

Se han hecho algunos ensayos, pero no un ensayo clínico formal. Se han realizado algunas pruebas con personas con muerte cerebral. El de corazón fue un caso a la desesperada. El paciente no era elegible para un trasplante convencional. El problema más grave que apareció estuvo relacionado más con seguridad biológica, que con una cuestión fisiológica del trasplante, con exactitud no lo sabemos todavía. No se ha publicado.

Siendo optimistas, ¿cuándo piensa que un órgano de cerdo, un riñón o un corazón, podría tener un trasplante exitoso?

Honestamente, yo soy bastante optimista porque hay varios equipos en el mundo que están teniendo un progreso muy importante. Equipos en Estados Unidos, en Asia, también algunos en Europa. Esto indica que este campo tiene una madurez importante. Me sorprendería que en los próximos cinco años no viéramos avances en trasplantes de órganos de cerdo.

Sí que es verdad que hay que tener en cuenta que no hay nada más complicado

que hacer investigación en trasplantes. Son las cirugías más complejas que existen, las más largas. Esto, sumado a que el seguimiento de los pacientes también es prolongado, hay que tener en cuenta que son los productos tecnológicos probablemente más sofisticados que existen. Hay muchas complejidades, pero creo que el avance es sólido y me resultaría extraño que en los próximos años no viéramos algún avance importante.

“En modelo primate hemos visto más casos de éxito preclínico avanzado en riñón”

¿Riñón o corazón? ¿Qué será primero?

Depende un poco del equipo. Yo he visto equipos que tienen mucha confianza en riñón, equipos que tienen mucha confianza en corazón. Quizá en modelo de primate hemos visto más cosas del riñón, más casos de éxito preclínico avanzado en riñón. Y también en estudios pancreáticos. Por ejemplo, un equipo en Corea que tiene unos datos bastante impresionantes en islotes pancreáticos para el tratamiento de diabetes tipo 1 en primates. Si no recuerdo mal, tienen resultados de dos años de primates independientes de insulina después de haber sido tratados.

¿Y en otros tejidos, como las córneas?

Sí, de hecho, tejidos de cerdo se han usado desde hace muchos años. Por ejemplo, piel. La córnea es bastante interesante, creo que en China está incluso aprobado el uso de córneas de cerdo, que se pueden usar para un tejido peculiar. Hubo hace muchos años un intento muy interesante.

Ahora hay muchos avances en terapia celular de la enfermedad del Parkinson, sobre todo con células madre inducidas. Hace 20 años se hicieron unos ensayos bastante avanzados con xenotrasplantes usando tejido fetal de cerdo. Y, de hecho, algunos de estos pacientes post-mortem se examinaron y todavía tenían células y se les había dado una inmunosupresión muy moderada. Daban cierta esperanza. **MG**