

## Entrevista con el Prof. J. Miguel Kreisler Jefe del Servicio de Inmunología del Hospital Puerta de Hierro

Presentar al Dr. Kreisler es un trabajo difícil por la calidad científica del entrevistado, aunque muy fácil porque su trabajo y sus numerosas publicaciones hace que sea conocido por toda la comunidad científica y, por lo tanto, pocas palabras son necesarias.

El motivo de esta entrevista es pedirle que nos comente la situación actual de los trasplantes de riñón, tema en el que está especialmente involucrado.

Desde que se constituyó, en la década de los 70, el "Madrid-Trasplante" él ha sido uno de sus motores fundamentales, haciéndose cargo desde el primer momento, no sólo del tipaje de donantes y receptores, sino de toda la estructura informática imprescindible para que empezara a andar y se desarrollara el intercambio de órganos, buscando siempre el receptor más adecuado.

Hoy, cuando ya se han cumplido 25 años del grupo, se puede, con suficiente perspectiva, valorar lo que ha significado el trabajo de Miguel.

En los resúmenes que publica con los resultados anuales de la actividad del "Madrid-Trasplante" hay siempre unos temas recurrentes que se van acentuando con el paso del tiempo y con la introducción de nuevas terapéuticas en la prevención del rechazo.

Por eso nos ha parecido importante que nos hiciera una puesta al día de los temas más controvertidos en este campo y nos hablara de su experiencia a lo largo de todos estos años y su visión de futuro.

### *Dr. Kreisler: ¿Cuál es la importancia del sexo del donante y receptor en el trasplante renal?*

*Fundamentado en las observaciones experimentales, siempre se ha considerado que un órgano procedente de donante masculino podría tener una peor evolución en un receptor femenino. Esta situación podría agravar otras incompatibilidades al sumarse las incompatibilidades llamadas menores y ligadas al sexo. Sin embargo, en la experiencia de Madrid-Trasplante, los resultados apuntan claramente a la situación inversa. La supervivencia del injerto renal a los 10 años es más alta cuando el donante es varón (tanto con receptor masculino como femenino). Paradójicamente la "peor combinación es la formada por las parejas D femenino/R femenino. Estos trasplantes tienen supervivencias inferiores en un 20% a la general. Nuestra observación data de hace más de 5 años, nunca hemos encontrado una explicación para la misma y tampoco se veía ratificada por otras publicaciones. Recientemente, sin embargo, en otra serie internacional se ha repetido la misma observación, alegándose que podría deberse a las disparidades de tamaño de los órganos. Nosotros no creemos en esa explicación, pues la misma situación se daría en los casos de donantes infantiles y receptores adultos y, sin embargo, en nuestra casuística la supervivencia de estos trasplantes no se aleja significativamente de la general. Animados por la coincidencia en la observación, hemos vuelto a retomar el análisis de otros factores que pudieran justificar el efecto "negativo" del sexo femenino de los donantes. El promedio de compatibilidad HLA y las edades no parecen ser diferentes y quedan descartados. Otros parámetros están siendo evaluados actualmente en nuestra serie de 1.533 trasplantes renales.*

### *Dr. Kreisler: Cada vez se aceptan donantes y receptores con más edad ante la necesidad de órganos para el trasplante. ¿Cuál es la importancia actual de la edad en el trasplante renal?*

*Hasta hace poco, con respecto a las edades avanzadas, la casuística de Madrid-Trasplante no permitía evaluar esta variante pues no teníamos suficiente número de casos con donante o receptor viejo.*

*Por el contrario, con respecto a las edades infantiles, venimos observando la influencia de la edad, que puede resumirse en que los trasplantes renales en receptores niños tienen una peor evolución (a 10 años, 15% peor). En cuanto al donante niño nuestra serie demuestra que sólo evolucionan peor los casos en que el receptor es niño. Cuando el receptor es adulto no observamos diferencias significativas. El "clásico axioma" de que los riñones de donantes niños deben trasplantarse en niños hace años que Madrid-Trasplante no lo aplica.*

*Con respecto a los receptores viejos (> 60 años) nuestros datos son escasos y no parecen indicar una peor evolución, más bien lo contrario. Esto podría explicarse por la selección clínica de los enfermos de estas edades y por la menor respuesta inmunológica descrita en la senectud.*

En cuanto a los donantes viejos, empezamos a tener datos valorables observándose que los trasplantes con donantes de 65 o más años evolucionan significativamente peor (a 10 años 39% vs 51% de la general). Este dato creemos que deberá replantearnos el tope de máxima edad en los donantes que es aconsejable aceptar.

**Dr. Kreisler: constantemente aparecen nuevas drogas inmunodepresoras con menos efectos colaterales y mayor eficacia en el control de los episodios de rechazo. Algunas ya están comercializadas y anuncian una nueva era en el control de este importante problema mediante su actuación frente a los mecanismos específicos que producen los episodios de rechazo. ¿Significa esto que el sistema HLA va a tener cada vez una importancia menor a la hora de emparejar donante-receptor?.**

No tenemos suficiente experiencia para poder juzgar la importancia de la compatibilidad HLA en estos casos. Si la situación fuese similar a la que hemos observado con la instauración de la Ciclosporina los grados de compatibilidad extremos, o aún mejor, la identidad HLA en los loci A, B y DR continuará mejorando los resultados. Según lo descrito en grandes series (Terasaki y Opelz) continúa observándose una diferencia a favor de los casos de máxima compatibilidad.

Por otro lado, la valoración de otros parámetros (número de episodios de rechazo, niveles de drogas inmunosupresoras, riesgo de infecciones y/o tumores, etc.) deberán de ser tenidos en cuenta a la hora de ponderar el valor de la compatibilidad.

Procurar la máxima compatibilidad posible, cuidando de no generar desbalances en las listas de espera y atendiendo otros criterios de selección al mismo tiempo, parece que continúa siendo una postura razonable.

**¿Y en cuanto al rechazo, tanto agudo como crónico? Parece que en el primero sí que ha habido avances importantes en su control, no así en el segundo, pero por ahí van las investigaciones. ¿Quiere eso decir que se camina hacia una desaparición de los actuales condicionamientos para el trasplante y que cualquier órgano servirá para cualquier persona?. ¿Cuál se prevee que será, en un futuro no tan lejano, la importancia de la tasa de anticuerpos? ¿Seremos capaces de controlar los mecanismos del rechazo crónico?**

Más que de futuro realmente ya se puede hablar de presente. Los resultados generales en algunos trasplantes (riñón, corazón, hígado) son bastantes satisfactorios. En otros casos (páncreas y pulmón) se pueden esperar resultados similares, siendo los que generan mayores dificultades los trasplantes de órganos con cierto nivel de inmunocompetencia (Médula ósea e intestino).

En todos los casos y aunque los tratamientos inmunosupresores sean cada vez más selectivos y menos tóxicos, es indudable que ninguno supondrá una panacea en tanto su mecanismo de acción no este dirigido exclusivamente a la respuesta inmune específica contra los aloantígenos del órgano trasplantado. ¿Cómo se puede actuar para conseguir semejante especificidad? Sin caer en futuribles utópicos se deberá tender a inducir tolerancia específica. A nivel experimental algunos métodos han empezado a dar resultados optimistas. Así, por citar un ejemplo, el empleo de moléculas híbridas como las CTLA-4-Ig ha permitido inducir tolerancia mantenida de trasplantes cardíacos y de médula ósea en la rata. En este caso concreto dichas moléculas interfieren la segunda señal de activación post-estimulación antigénica que requieren los linfocitos T e inducen un estado de energía exclusivamente en los clones celulares que previamente han sido estimulados por los antígenos incompatibles del órgano trasplantado. La mencionada segunda señal resulta imprescindible para que la respuesta inmune se lleve a cabo y su mecanismo se fundamenta en el contacto de ciertas moléculas (B7.1 y B7.2), presentes en la membrana de las células presentadoras de antígenos, con sus ligandos, presentes en la membrana de los linfocitos T (CD28 y CTLA4). La interferencia de esta señal puede conllevar la inducción, indirectamente, de una tolerancia exclusiva y puntual de las células responsables del inicio de los mecanismos de rechazo de un determinado órgano trasplantado.

Es indudable que del conocimiento más exacto de los mecanismos inmunológicos a nivel molecular se pueden extraer nuevas vías de control y manipulación que permitan abortar la respuesta anti-órgano, respetando el resto de las respuestas inmunes necesarias (anti-infección, vigilancia anti-tumoral, etc),

**¿Podrías comentar algo del trasplante simultáneo de médula ósea-órgano como mecanismo de aceptación del injerto, que ya se está llevando a la clínica?**

Hace ya muchos años un grupo trasplantador australiano realizó una serie de trasplantes renales oncomitantes con el trasplante de médula ósea previa irradiación. Sus resultados fueron satisfactorios y, en algunos casos, demostraron la existencia de una tolerancia al injerto, llegando incluso, en algún caso, a retirar el tratamiento inmunosupresor sin aparición de rechazo. Es verdad que en trasplantes de larga evolución se ha podido observar "in vitro" una ausencia de respuesta citotóxica a las células del donante. Nosotros hace varios años publicamos que algunos casos post-trasplante tenían una reducción drástica "in vitro" de su capacidad de respuesta específica anti-donante.

El grupo de Starzl describió la importancia de la perpetuación de un microquimerismo en la evolución favorable de los alotrasplantes. De ahí que más tarde decidieran realizar una serie de trasplantes de órganos, combinados con la perfusión de médula ósea del mismo donante. Sus resultados a corto plazo parecen satisfactorios, aunque tampoco espectaculares.

De otra parte el valor de la presencia de microquimerismo, contrastado con estudios de ADN del donante presente en el receptor (especialmente en microsateélites) ha sido un tema muy controvertido y en el que existen muchas publicaciones donde

no se demuestra la relación entre el mismo y la evolución de los alotrasplantes. La perfusión de médula ósea, que en el caso de la serie de Pistiburgo no ha planteado especiales problemas, sigue suponiendo un riesgo de inducir enfermedad de injerto contra huésped. Antes de generalizar esta práctica, por otra parte bastante engorrosa en la logística del trasplante renal, hará falta tener más experiencia de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo y conocer si los resultados a medio plazo aconsejan su práctica.

En el xenotrasplante experimental también mejora la aceptación del injerto aunque, de nuevo, todavía se requiere más experiencia para poder evaluar su importancia.

**Por último, ¿qué nos podría decir del xenotrasplante? ¿Cuál es su situación actual? ¿Es previsible que puedan sustituir a los órganos humanos?**

El xenotrasplante, de alguna manera, puede considerarse como una vieja idea puesta en práctica no sólo a nivel experimental sino a nivel clínico hace casi tres décadas. Xenotrasplantes de riñón, corazón e hígado han sido realizados en humanos, aunque sin éxito.

A su alrededor se fueron acumulando problemas de diferente índole: éticos, fisiológicos, médicos, epidemiológicos y muy especialmente inmunológicos. Este tema que, en su día y ante los fracasos acumulados, fue relegado de alguna manera ha vuelto a tomar auge y ser relanzado como posible respuesta a la penuria de órganos humanos para trasplante.

Las motivaciones de rentabilidad en la producción pecuaria, los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas (especialmente víricas), ciertos planteamientos éticos, etc. han llevado a contemplar el xenotrasplante discordante (cerdo-hombre) con mayor futuro que el concordante (mono-hombre).

En el xenotrasplante, entre otras dificultades, sobresale la constante del rechazo hiperagudo. La presencia de anticuerpos naturales (preformados) anti-xenoantígenos (principalmente de la clase IgM) y la activación consecuyente del complejo proteico del Complemento, inductor de grandes daños celulares es, de momento, un obstáculo insalvable.

A este mecanismo inflamatorio de alta agresividad para los tejidos se deben añadir otros problemas como son la activación de los endotelios vasculares del órgano trasplantado y sus graves consecuencias de trombosis y hemorragia y la respuesta inmune mediada por células incompetentes inductoras de rechazo agudo y crónico.

Se han ensayado diferentes tratamientos antirechazo agudo con más o menos fortuna. Las finalidades han sido varias:

- 1.- Impedir directamente la acción de los anticuerpos IgM, bien con el empleo de monoclonales anti-IgM, bien con métodos que reduzcan sus niveles circulantes, bien con tratamientos que reduzcan la respuesta humoral (los mejores resultados, aunque insuficientes, se han logrado con Brequinar, RS 61443 y Rapamicina).
- 2.- Impedir la acción devastadora de los factores activados del Complemento, agravada por la carencia en las células porcinas de ciertos factores inhibitorios naturales (DAF -decay accelerator factor- y CD59) que tienen, para su acción, especificidad de especie. Con esta finalidad se han ensayado diferentes técnicas pareciendo la más sugestiva de éxito la producción de cerdos que han sido transfectados con el gen codificante del DAF humano. En dichos animales se ha demostrado la expresión de RNA humano para DAF y se está evaluando la expresión celular de su producto (proteína de membrana inhibidora del Complemento).
- 3.- otros inhibidores, bien del Complemento, bien de algunas proteínas expresadas durante la activación endotelial y coadyuvantes de los fenómenos de inflamación también están siendo ensayadas a nivel experimental (Factor de veneno de cobra, monoclonales anti-Pselectinas, antagonistas del PAF como el CV-3988, etc.).
- 4.- Otra vía de actuación que, a nivel experimental, se muestra prometedora es la de inducir tolerancia a expensas del previo trasplante de médula ósea del animal donante, tratando de generar quimerismo.

Las posibilidades de modificar, con manipulación genética, los órganos a trasplantar, bien para modificar su antigenicidad (especialmente glicoproteínas), bien para lograr la expresión de factores inhibitorios, como se ha comentado previamente, y, de otra parte, las posibilidades de controlar los mecanismos inductores de tolerancia, permiten un cierto grado de optimismo en cuanto al posible control del rechazo a xenotrasplantes.

Naturalmente, aún parece lejana la solución y, de otra parte, cabe plantearse, a otros niveles, cuál será el comportamiento de dichos órganos, en el caso de ser inmunológicamente tolerados, en cuanto a su plenitud funcional, a su capacidad trófica, restauradora, etc., a largo plazo.

Dr. Juan A. Traver Aguilar  
Jefe de la Sección de Nefrología  
Hospital Universitario de La Princesa Madrid.