

REGULACIÓN DE LA LESIÓN DE PRESERVACIÓN Y DISFUNCIÓN PRECOZ DEL INJERTO SUB-ÓPTIMO MEDIANTE CARDIOTROFINA-1 EN EL TRANSPLANTE HEPÁTICO EXPERIMENTAL

**P. AGUILAR-MELERO, A. LUQUE, R. NAVARRETE,
M. C. PÉREZ-MANRIQUE, M. M. MACHUCA, M. IÑIGUEZ,
I. C. RODRÍGUEZ, J. MORGAZ, A. FERNÁNDEZ,
M. P. PÉREZ DE OBANOS, J. MUÑOZ-CASTAÑEDA, I. ESPEJO,
V. FERNÁNDEZ J. M. DOMÍNGUEZ, J. BRICEÑO, I. HERRERO,
H. CHANG, J. RUIZ, J. PRIETO, R. J. GÓMEZ-VILLAMANDOS,
P. LÓPEZ-CILLERO Y J. MUNTANÉ.**





Contacto para ampliar la información del contenido del proyecto:
b92agmep@uco.es

DESCRIPCIÓN:

La iniciativa consiste en proporcionar la materia prima. El proyecto, que se ha realizado con cerdos y ha tenido una duración de tres años, demuestra que la administración de Cardiotrofina-1 en el transplante hepático incrementa la supervivencia del animal, mejora su función cardíaca, respiratoria y renal, y también consigue reducir el daño hepatocelecular y el estrés oxidativo y nitrosativo en el injerto

1 IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD O EXPECTATIVA A LA QUE DA COBERTURA

A pesar de que el trasplante hepático ortotópico es el tratamiento que más se utiliza para tratar un buen número de enfermedades agudas y crónicas del hígado, su aplicación está limitada por el desequilibrio que existe entre la disponibilidad de donantes óptimos y el número de pacientes en lista activa para el trasplante; esta situación incrementa la mortalidad durante la espera hasta un 10%. Además, según los datos de la Memoria de Resultados 1984-2009 del Registro Español de Trasplante Hepático, el 9% de los pacientes que fueron trasplantados necesitaron un primer retrasplante, mientras que el 32% falleció. Estos datos son más que suficientes para encontrar alternativas terapéuticas para reducir el daño en el órgano que se trasplanta.

Tras numerosas investigaciones se comprobó que la Cardiotrofina-1 es un agente cuya actividad podría tener una aplicación terapéutica en casos de lesión hepática como la que se produce durante este tipo de trasplantes.

2 OBJETIVOS, METODOLOGÍA EMPLEADA Y PRESUPUESTO DEL PROYECTO

Evaluar la capacidad de la Cardiotrofina-1 en el donante y su capacidad de incrementar la supervivencia y reducir la muerte celular en el parénquima del hígado trasplantado fue el objetivo principal de esta investigación. Para ello, se determinaron diferentes parámetros de lesión histológica, muerte celular, estrés oxidativo e inflamación en el hígado implantado y en la sangre del animal trasplantado.

Los responsables de este trabajo comprobaron que el tratamiento del donante con Cardiotrofina-1 incrementó la supervivencia de los animales, gracias a la reducción del estrés oxidativo, de la inflamación y de la muerte celular. Sin duda, uno de los puntos fuertes de esta iniciativa es que sus resultados plantean una posible mejora en el trasplante hepático y, además, abre una posible aplicación de la Cardiotrofina-1 para recuperar órganos que ahora son rechazados, dada su tendencia a sufrir daños por isquemia o reperfusión.

Los autores del proyecto se decantaron por el cerdo para la realización de este tipo de trasplante debido a las semejanzas entre su fisiología hepática, estructura anatómica y hemodinámica con el hígado humano. Así, se llevaron a cabo una decena de trasplan-

tes en cerdos y se utilizó el tejido hepático de donante procedente de animales sanos. El equipo administró Cardiotrofina-1 en el donante por vía portal y se dejó actuar durante un cuarto de hora. Pasado este tiempo, el animal se desangró y se le extrajo el órgano a trasplantar; tras la cirugía de banco, se procedió al implante del tejido.

Para llevar a cabo este proyecto, el equipo ha contado con el apoyo económico de la empresa biotecnológica Digna Biotech, que ha destinado 108.350 euros a la iniciativa, que incluye, entre otros factores, la adquisición de los animales de experimentación, el material de cirugía y la medición de estrés oxidativo. Además, se destinaron otros 39.000 euros para la financiación de personal durante tres años, incluidos los gastos de gestión administrativa.



3 RESULTADOS OBTENIDOS, IDENTIFICANDO SU IMPACTO EN EL MUNDO PRODUCTIVO Y/O EN LA SOCIEDAD

Los beneficios de la aplicación de Cardiotrofina-1 en el donante son más que evidentes, puesto que incrementa de manera notable la supervivencia de los animales que reciben un trasplante hepático ortotópico. Pero éstas no son las únicas ventajas, ya que el tratamiento también permite reducir el volumen de drogas necesarias. La reducción del daño renal y de la inflamación son también consecuencia de la mejoría en las condiciones hemodinámicas de los animales tratados con Cardiotrofina-1, mientras que la reducción de la inflamación gracias a la aplicación de esta citoquina generó una disminución del estrés oxidativo y nitrosativo en el implante. Por todo ello, el estudio demuestra que la aplicación de Cardiotrofina-1 reduce el daño desencadenado por la isquemia que se produce durante este tipo de trasplante en un modelo porcino, lo que ayuda a mejorar la supervivencia del animal y también a reducir el riesgo de disfunción del implante.

Todo ello plantea la posibilidad de utilizar el mismo tratamiento en el trasplante de órganos que, hasta la fecha, se descartan por su elevado grado de esteatosis. Así las cosas, la utilización de este tratamiento mejoraría la calidad de vida de las personas que se someten a un trasplante hepático, permitiría también ampliar el número de órganos disponibles y, así, reducir el tiempo de los pacientes en lista de espera.

4 SOSTENIBILIDAD DEL PROYECTO Y SU IMPORTANCIA EN CUANTO A LA COLABORACIÓN CON LA UNIVERSIDAD

Una de las ventajas de este estudio es que la empresa Digna Biotech ha podido disponer de la Cardiotrofina-1 para uso clínico. Pero aún hay más, porque los resultados también han supuesto que la Cardiotrofina-1 obtenga el reconocimiento de medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento, así como por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención del daño de isquemia asociada con el trasplante de órgano sólido.

El proyecto no se ha quedado en esta fase, ya que sus autores quieren desarrollar una nueva en la que estudiar la aplicación de la Cardiotrofina-1 en hígados afectados con una elevada esteatosis y, con ello, rescatarlos para el trasplante hepático ortotópico. Se trata de un reto muy importante, puesto que el 26% de los órganos cadavéricos no fueron óptimos en España en 2008 por la presencia de una elevada esteatosis; en concreto, un 59%.

Cirujanos, veterinarios e investigadores básicos participan en este estudio, que demuestra la necesidad de un equipo de carácter multidisciplinar para su desarrollo, en el que la Universidad de Córdoba se convierte en un colaborador indispensable para el mundo de las empresas biotecnológicas.

5 DIVERSIDAD DE AGENTES PARTICIPANTES Y RELEVANCIA DE LA PARTICIPACIÓN

El proyecto está respaldado por un equipo multidisciplinar de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba y del Hospital Reina Sofía. Al detalle, estos han sido los responsables del estudio:

- El grupo de anestesiología del Hospital Clínico Veterinario dirigido por Rafael Gómez Villamandos, que se encargó de la sedación, anestesia y cuidado post-operatorio de los animales intervenidos, así como de la obtención y análisis de los datos de carácter cardiorrespiratorio.
- El grupo de cirugía general del Hospital Reina Sofía, dirigido por Pedro López Cillero, participó en el diseño y dirección del proyecto y llevó a cabo todo el proceso quirúrgico.
- El grupo de Estrés oxidativo y nitrosativo en hepatopatías agudas y crónicas del Instituto de Investigación Biomédica de Córdoba dirigido por Jordi Muntané Relat, participó en el diseño experimental, la coordinación del proyecto, recogida y procesado de muestras así como el análisis de parámetros histológicos, de estrés oxidativo y nitrosativo y de muerte celular.

