

## Desarrollan un tratamiento con células madre para mejorar la preservación de pulmones donantes.

*En un ensayo en animales se comprobó el efecto antiinflamatorio que tienen las células madre mesenquimales derivadas de cordón umbilical humano sobre dichos órganos.*

Un equipo de científicos del CONICET unió esfuerzos en un trabajo para mejorar la preservación de pulmones que son donados para trasplante empleando células madre, lo que permitiría aumentar la cantidad de pulmones disponibles para salvar vidas. El trabajo fue publicado recientemente en la revista Stem Cells Internacional y toma relevancia porque hace un año, se aprobó una Ley histórica en Argentina que vino a cambiar el paradigma de la donación de órganos: la Ley 27447 popularmente conocida como "Ley Justina". Dicha Ley estableció que toda persona mayor de edad, salvo que exprese su voluntad contraria, es donante de órganos. Y si bien la concientización social sobre la importancia de la donación de órganos creció, en 2018 se registró un récord de trasplantes-, en el caso del trasplante de pulmón, el impacto de la Ley no fue significativo, ya que según estadísticas del INCUCAI, se realizan en promedio unos cuarenta trasplantes pulmonares por año, un número insuficiente ya que en la actualidad hay más de 230 pacientes en lista de espera. De hecho, estadísticas internacionales demuestran que alrededor del 40 por ciento de los pacientes que necesitan un trasplante de pulmón no llegan a conseguirlo.

¿A qué se debe la escasez de pulmones? A que los pulmones donados deben cumplir con criterios de selección muy estrictos para poder ser trasplantados. El pulmón es un órgano muy delicado de procurar, es decir, es muy fácil de dañar durante el proceso de obtención y, por lo tanto, es muy difícil preservar su funcionalidad en niveles óptimos para implante. Por estos motivos, solo el 8 por ciento de los pulmones donados en Argentina llegan a implantarse, mientras que en el resto del mundo esa cifra asciende al 20 por ciento.

Ante esta problemática, los investigadores se propusieron aumentar la calidad de pulmones donantes. El trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Regulación Génica y Células Madre del Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería (IMeTTyB, Universidad Favaloro-CONICET) que dirige el investigador del CONICET Gustavo Yannarelli, en colaboración con el grupo de Martín Marcos, de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) y Alejandro Bertolotti, del Hospital Universitario Fundación Favaloro.

Este grupo de científicos sabía, por sus trabajos previos, que las células madre mesenquimales derivadas de cordón umbilical poseen propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Natalia Pacienza, científica del CONICET que encabeza esta línea de

investigación, explica que "desde que se obtiene el órgano hasta que se implanta en el receptor pasan generalmente entre seis y ocho horas, tiempo en el cual el pulmón está en isquemia, es decir, no tiene circulación ni tampoco está ventilando. Esto produce un desbalance oxidativo en el órgano que deriva en infiltrado celular, edema y pobre intercambio gaseoso. Para contrarrestarlo, suministramos células madre mesenquimales al pulmón, que por sus propiedades antiinflamatorias, evitan esta cascada de eventos dañinos y maximizan la preservación del órgano".

Para probarlo, los científicos trabajaron con un modelo animal que imita las diferentes etapas que atraviesan los órganos donados antes de ser implantados en el receptor: un período inicial de isquemia caliente (donde se administra la terapia celular), seguido de un período de isquemia fría y, finalmente, un período de perfusión pulmonar *ex vivo* con ventilación mecánica (que simularía, en cierto modo, el implante en el receptor). Los resultados les demostraron que el tratamiento de los pulmones con células madre disminuye de manera significativa la inflamación y el daño oxidativo. "Se demostró que la terapia celular, en etapas tempranas del proceso de procuración, protege a los pulmones donantes del daño isquémico y pone en evidencia su enorme potencial terapéutico en el área de preservación de órganos", explica Yannarelli.

Según señala Pacienza, la observación más relevante fue que, durante el procedimiento de procuración, los pulmones que no fueron tratados con células madre mesenquimales perdieron aproximadamente un 60 por ciento de la *compliance* o distensibilidad pulmonar (parámetro que da idea de la funcionalidad del órgano), mientras que los que fueron tratados perdieron apenas el 30 por ciento. "Obviamente la isquemia sigue ocurriendo, eso no se puede evitar, pero se preservó mejor el tejido pulmonar", advierte.

Con la demostración de que la terapia celular mejora la preservación del pulmón donante, Yannarelli advierte que "aún no hemos estudiado qué sucede en ese órgano una vez que es implantado. Actualmente, estamos perfeccionando la técnica microquirúrgica para realizar en nuestro laboratorio el trasplante pulmonar en modelos animales. Nuestra ambición es poder aumentar el número de pulmones disponibles para trasplante" concluye.

### **A nivel mundial**

¿Qué sucede a nivel mundial en torno a la escasez de pulmones aptos para trasplante? La problemática está apenas un poco más saldada. "Que el aprovechamiento de órganos sea más bajo en Argentina que a nivel mundial, tiene que ver principalmente con mayores requerimientos de infraestructura y de personal altamente capacitado", dice por su parte Bertolotti, y agrega: "Esta dificultad no se observa con otros órganos en donde la procuración es más sencilla, como el riñón o el hígado".

"Es la primera vez que se administran células madre mesenquimales durante la ablación

del pulmón para probar su efectividad en preservación tisular -indica por su parte Yannarelli-. En el exterior nadie ha utilizado aún estas células para prevenir el daño pulmonar propio de la procuración. Sin embargo, han sido empleadas para reacondicionar pulmones que no cumplen con los criterios de aceptabilidad, o para evitar el daño de isquemia-reperusión que se da luego del implante. Nuestro trabajo muestra una aplicación diferente".

Y explica: "En Canadá, país líder en trasplante de pulmón, un grupo de científicos desarrolló un sistema de perfusión *ex vivo* para reacondicionar pulmones humanos que son clasificados como `no aptos para implante`. Con este procedimiento, ellos logran recuperar e implantar más del 50 por ciento de los pulmones humanos inicialmente descartados, es decir, mejoran la funcionalidad del órgano a niveles aceptables para trasplante. Un número impactante. Eso es a lo que aspiramos a nivel local en un futuro cercano. Sin embargo, para llevar adelante este procedimiento se requiere de gran infraestructura, capacitación y presupuesto".

En consonancia con el actual trabajo, este grupo de científicos canadienses utilizó células madres mesenquimales de cordón umbilical, las mismas que fueron empleadas aquí, durante la perfusión *ex vivo* de pulmones de cerdo. Ellos observaron que el agregado de células a su sistema de perfusión favorece la recuperación de estos órganos. "Nos gustaría reproducir en Argentina la experiencia canadiense. Es decir, recuperar mediante el sistema de perfusión *ex vivo* pulmones humanos que son rechazados para trasplante. Dependiendo del éxito de esta primera etapa, agregaríamos a este sistema el tratamiento con células madre mesenquimales. Así, podríamos llegar a aumentar el número de pulmones disponibles para trasplante. Eso sería maravilloso", concluye.

*Fuente: Prensa CONICET*

---