

# Monodosis

## EL XENOTRASPLANTE HEPÁTICO: UNA ALTERNATIVA PARA GANAR TIEMPO

El trasplante de hígado es el tratamiento más efectivo para las enfermedades hepáticas terminales. Sin embargo, el número de donaciones alogénicas está cayendo drásticamente. Para afrontar este reto a corto plazo, los órganos porcinos se han considerado como una alternativa viable debido a su compatible fisiología, función y tamaño. Además, los avances técnicos y en el conocimiento sobre la edición genética han permitido eliminar o insertar genes clave implicados en el rechazo hiperagudo y la compatibilidad. Hasta la fecha se han realizado numerosos estudios preclínicos y clínicos sobre el xenotrasplante, habiéndose probado exitosos algunos trasplantes de corazón y riñones en individuos con y sin muerte cerebral. Sin embargo, debido a la complejidad de la función hepática, no se había realizado a nivel mundial ningún xenotrasplante de hígado en una persona viva.

En una reciente intervención realizada por cirujanos de un hospital de China (Hospital Militar Xijing, en Xi'an), se ha llevado a cabo el primer xenotrasplante de hígado de cerdo a un paciente con muerte cerebral, que ha permitido estudiar la viabilidad del órgano como "órgano puente" en los casos de fallo hepático agudo para personas que estén en lista de espera de uno humano para realizar el trasplante definitivo. La especie donante fue un cerdo en miniatura *Bama* modificado genéticamente en 6 genes: se suprimieron 3 de ellos, con acción conocida en el rechazo hiperagudo en el xenotrasplante (GGTA1, B4GALNT2 y CMAH), mientras que otros 3 genes, que intervienen en atenuar este y prolongar la estabilidad, se insertaron en el genoma porcino (genes codificantes para CD46, CD55 y trombomodulina). Además, de

forma previa al trasplante se llevó a cabo una segmentación vascular del órgano donante hasta conseguir un tamaño de vena porta y vena cava inferior aproximado al de los vasos del receptor. El trasplante fue auxiliar heterotópico, esto es, sin extirpar el órgano original.

De forma posterior a la intervención quirúrgica, durante un seguimiento de 10 días, se midió la función hepática, los parámetros hemodinámicos y la respuesta inmunitaria del hospedador, con resultados favorables. La producción de bilis se cuantificó 2 h después de la reperusión, incrementando marcadamente en los periodos posteriores, llegando a 66,5 ml al décimo día. Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) se mantuvieron normales, y los de aspartato aminotransferasa (AST) disminuyeron rápidamente tras un pico inicial. Los parámetros hemodinámicos, que contemplaron el flujo de sangre en la vena porta y hepática medidos por ultrasonido, se mantuvieron en valores aceptables, y la medida de protrombina también permaneció en los niveles fisiológicos.

La respuesta inmunitaria del hospedador se moduló mediante la administración de fármacos como metilprednisolona, tacrolimus y micofenolato, así como etanercept y rituximab o eculizumab (este último administrado en la etapa preoperatoria), de modo que los niveles de citocinas y células inmunitarias en sangre periféricas se mantuvieron controlados después del trasplante.

Aunque aún se necesitan más estudios y conocimiento de cara a optimizar el xenotrasplante hepático de forma permanente, esta evidencia supone un gran avance en las posibilidades de la terapia puente adyuvante para aquellos pacientes con enfermedad hepática terminal hasta que puedan recibir un hígado humano, pues se erige como una potencial alternativa transitoria para ganar tiempo en un momento crítico en

que los tiempos de espera cada vez se acrecientan más.

Tao KS, Yang ZX, Zhang X, Zhang HT, Yue SQ, Yang YL *et al.* Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation. *Nature*. 2025. DOI: [10.1038/s41586-025-08799-1](https://doi.org/10.1038/s41586-025-08799-1).

## GLUTAMATO COMO INGREDIENTE ESENCIAL EN LA REGENERACIÓN DEL HÍGADO

Los aminoácidos son moléculas que contienen tanto grupos amino ( $-NH_2$ ) como carboxilo ( $-COOH$ ). Desde un punto de vista químico existe una gran variedad de posibilidades para su formación, pero a nivel fisiológico cuentan con especial importancia aquellos –un total de 20– que participan en la formación de las proteínas, denominados *aminoácidos esenciales*, algunos de los cuales cuentan con funciones biológicas adicionales, como la glicina, que actúa como neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC). Otro ejemplo ilustrativo es el del glutamato, un aminoácido no esencial (el organismo puede sintetizarlo) que actúa como neurotransmisor excitatorio en el SNC. Este último actualmente forma parte de la dieta de cualquier persona, ya sea como componente de las proteínas o como aditivo –en forma de glutamato monosódico– presente en numerosos alimentos procesados y ultraprocesados en los que se aprovecha su efecto potenciador del sabor.

Precisamente ese uso en la industria alimentaria le ha valido una mala fama, pues su adición a alimentos poco saludables ha propiciado que el glutamato se perciba como "inseguro". Sin embargo, una reciente investigación publicada en *Nature* y liderada por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España ha descubierto un mecanismo dependiente del glutamato que permite que el hígado se regenere

a los pocos minutos de haber sufrido un daño agudo. Este grupo de investigadores ha probado que, de forma fisiológica, tras producirse un daño hepático, en las células de este órgano –hepatocitos– se inhibe una enzima denominada glutamina sintetasa y, en consecuencia, aumentan los niveles de glutamato. En la médula ósea, el glutamato activa a los monocitos, que en el hígado se convierten en macrófagos y secretan un factor de crecimiento que permite la proliferación de los hepatocitos.

El mecanismo se ha descubierto en un modelo animal, concretamente en ratón, pero de acuerdo con la información procedente de herramientas bioinformáticas se acepta que los resultados son extrapolables a los humanos. Entre las cuestiones que se deberán resolver a partir de este descubrimiento se encuentran la posible utilidad de la suplementación con glutamato en pacientes que han sufrido un daño hepático reciente o tras una extirpación de tejido hepático. Asimismo, se deberá aclarar si el glutamato también juega un papel relevante en la regeneración del hígado en procesos crónicos, como la cirrosis. En cualquier caso, este hallazgo mejora la comprensión del proceso de regeneración hepática y abre la puerta a diseñar estrategias de tratamiento específicas para una gran variedad de situaciones en las que se ve comprometida la integridad del órgano.

Rigual MDM, Angulo-Aguado M, Zagorac S, Álvarez-Díaz R, Benítez-Mondéjar M, Yi F *et al.* Macrophages harness hepatocyte glutamate to boost liver regeneration. *Nature*. 2025. DOI: [10.1038/s41586-025-08778-6](https://doi.org/10.1038/s41586-025-08778-6).

## LIGANDOS SEÑUELO PARA EVITAR LA RESISTENCIA A LAS CAR-T EN TUMORES HEMATOLÓGICOS

La leucemia linfóide, linfocítica o linfoblástica aguda (LLA) se debe a una proliferación incontrolada de un clon celular inmaduro dentro de la linfopoyesis (linfoblastos), que infiltra la médula ósea e invade la sangre periférica y diversos órganos, con el

resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte si no se trata. La agresividad de la patología depende de la edad, la respuesta al tratamiento de inducción/consolidación y las anomalías moleculares o citogenéticas. A pesar de afectar a individuos de todas las edades, es el cáncer infantil más común, representado un tercio (35 %) de los tumores pediátricos.

Aunque la terapia CAR-T anti-CD19 (tisagenlecleucel y brexucabtagen autoleucel) ha revolucionado el panorama terapéutico de esta patología, más de la mitad de los pacientes recaen en el periodo de 1 año. Estas recaídas con frecuencia están asociadas a la pérdida de la funcionalidad de la terapia o a la disminución de su persistencia en el organismo, y tienen un pronóstico desfavorable y con muy escasas opciones terapéuticas.

La médula ósea es el lugar de localización primaria de las células leucémicas y un foco habitual de recaídas. La interacción entre las células neoplásicas y las inmunitarias, específicamente de los receptores de puntos de control inmunitario (ICR) y sus ligandos en el microambiente tumoral se han relacionado con la progresión de la enfermedad y la resistencia al tratamiento por evasión de la respuesta inmunitaria, siendo uno de los mecanismos clave en el fracaso terapéutico del CAR-T. Las células tumorales pueden sobreexpresar moléculas de los puntos de control inmunitario y llevar por lo tanto al agotamiento de las células T.

Con el fin de ampliar la información sobre la resistencia a estas terapias y las posibles alternativas terapéuticas se ha desarrollado un estudio internacional liderado por investigadores del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras y otras instituciones de investigación españolas y europeas. El equipo realizó un análisis exhaustivo de la expresión de ICR y ligandos en los blastos leucémicos, células T CD4+ y CD9+ y células madre mesenquimales (MSCs) de muestras pediátricas y adultas de LLA-B en el momento del

diagnóstico inicial y de la recaída, observando un aumento significativo de la expresión del ligando conocido como TIM-3 en las células T y del receptor de galectina-9 en blastos y MSCs a medida que progresaba la enfermedad. Además, se caracterizó el rol del eje TIM-3/Galectina-9 en la función de las células CAR-T. Para ello se elaboró esta terapia según el protocolo estandarizado y se cultivó con tres muestras primarias de blastos de LLA. Tras esta exposición, se observó una expresión mucho más elevada de TIM-3 en la terapia, para la cual posteriormente se comprobó que, mediante la unión al receptor de galectina-9, incrementó la apoptosis de las células diana con una menor citotoxicidad general.

Con base en estos hallazgos, los investigadores crearon un *señuelo molecular* de TIM-3, con el objetivo de bloquear el eje TIM-3/galectina-9 y así mantener la funcionalidad y citotoxicidad de las células CAR-T. Así, el señuelo TIM-3-Fc, que puede ser administrado mediante células T primarias junto con el CAR-T anti-CD19 o por las propias células CAR-T (CAR-19-TIM-Fc bistrónico), ha demostrado aumentar la persistencia de las células CAR-T a través de mecanismos autocrinos y paracrinos. Después de 4 semanas desde la administración en ratones con LLA, el novedoso tratamiento administrado en ratones demostró, en comparación con células CAR-T sin el señuelo, una mayor expansión de subpoblaciones de células T a partir de muestras del bazo y médula ósea medidas por citometría de flujo, y también una mayor citotoxicidad. Este hallazgo preclínico abre una nueva vía de conocimiento en el tratamiento de neoplasias refractarias y resistentes a través de la activación del eje TIM-3/galectina-9, concretamente para pacientes de LLA R/R con muy mal pronóstico, si bien aún será necesario adaptar su formulación y estudiar su eficacia y seguridad en seres humanos.

Falgàs A, Lázaro-Gorines R, Zanetti SR, Rubio-Pérez L, Martínez-Moreno A, Vinyoles M *et al.* A TIM-3-Fc decoy secreted by engineered T cells improves CD19 CAR-T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2025. 16:blood.2024025440. DOI: [10.1182/blood.2024025440](https://doi.org/10.1182/blood.2024025440).