

Trasplantament

NÚMERO 25 DESEMBRE 2003

Premi al millor article sobre trasplantament FCT 2002

Resum del treball

Pàg. 9

Adjudicació de Beques per a la recerca i Premis de l'FCT

Pàg. 15

Projecte INTERCATT 2003

Pàg. 16

EDITORIAL

El Pla de Salut de Catalunya 2002-2005

La planificació és fonamental per tal de garantir la utilització adient dels recursos disponibles. Des de fa vint anys, el Departament de Sanitat i Seguretat Social ve realitzant una política de planificació sanitària que es concreta en el Pla de Salut, el qual constitueix un marc de referència per al desenvolupament de les estratègies i accions a seguir, per tal d'aconseguir els objectius marcats. El passat octubre, s'ha presentat el nou Pla de Salut de Catalunya 2002-2005 en el qual, per primera vegada, s'ha contemplat un capítol dedicat a la donació i el trasplantament. En aquest capítol, es fa un balanç de la situació actual a Catalunya, i es detecten els principals problemes que dificulten l'augment del nombre de trasplantaments a Catalunya, per poder fer front a l'actual demanda. Posteriorment, es formulen els objectius que contribueixin a millorar la situació descrita. En aquest sentit, s'estableixen com a principals obstacles, d'una banda, l'oposició d'una part important dels ciutadans a fer donació, i d'altra, les contraindicacions mèdiques dels donants. Després de descriure una sèrie d'actuacions a dur a terme en diversos àmbits del procés donació-trasplantament, i com a conclusió, s'estableixen unes intervencions prioritàries del Pla de Salut, que són bàsicament tres: millorar el coneixement que la població té sobre la importància de la donació i el trasplantament d'òrgans i teixits; potenciar la recerca orientada a superar les actuals limitacions derivades de les contraindicacions mèdiques dels donants; i finalment, potenciar l'estudi i el desenvolupament de tècniques alternatives, com ara el trasplantament de ronyó i de fetge procedent de donant viu, el trasplantament de dos ronyons de cadàver d'edat avançada a un receptor de característiques semblants, i el trasplantament *split*. La importància de la inclusió d'aquest capítol dedicat a la donació i el trasplantament en el Pla de Salut 2002-2005 radica en què, per primera vegada, s'estableixen i es quantifiquen uns objectius concrets, i així, es parla d'assolir, d'aquí a l'any 2005, una taxa de donació superior o igual a 40 per milió d'habitants. Objectius que, com la resta del Pla de Salut, seran objecte de seguiment i avaluació, per conèixer el seu grau de compliment.

SUMARI

TEMA A REVISIÓ

La nutrició en el trasplantament renal 2

Les cèl·lules troncales i el seu ús terapèutic 6

PREMI DE L'FCT 2002

L'estrès oxidatiu postisquèmia renal induïx una resposta inflamatòria mitjançant el PAF i els fosfolípids oxidats. Prevenció amb tractament antioxidant 9

ACTIVITAT CIENTÍFICA

Resum del Curs precongrés ESOT 14

ACTUALITAT

Adjudicació de beques i premis de l'FCT 15

Sessions de l'SCT: programa preliminar 15

OCATT

Projecte INTERCATT 2003 16

Jornades de Coordinadors de Vic 16

Activitat Donació i Trasplantament 16

La nutrició en el trasplantament renal

La nutrició ha constituït una mena d'“assignatura pendent” en l'atenció clínica i en el control de l'evolució en els pacients trasplantats de ronyó. Tanmateix, avui en dia ningú dubta de la seva importància ni de la necessitat que els mateixos nefròlegs participin en l'elaboració de la dieta que requereixen aquests pacients a partir del mateix moment en què es realitza el trasplantament.

El seguiment del pacient trasplantat renal per part del nefròleg ha anat experimentant alguns canvis en els darrers anys. Al principi, la preocupació principal va consistir a evitar l'aparició del rebuig agut en la fase de posttrasplantament inicial. Aquest aspecte s'ha aconseguit amb èxit en la major part dels pacients gràcies als fàrmacs immunosupressors actualment disponibles. Posteriorment, els esforços es van centrar en reduir o retardar l'aparició del rebuig crònic (actualment nefropatia crònica de l'empelt), que constitueix la principal causa de pèrdua de l'empelt renal a llarg termini. En aquest sentit, s'està realitzant un gran esforç en l'àmbit mundial amb la finalitat d'elaborar unes pautes terapèutiques que permetin la tolerància de l'empelt a llarg termini amb una immunosupressió mínima o fins i tot suspesa. Finalment, en els darrers anys està adquirint una gran rellevància el control de determinades alteracions associades, com és el cas de la hipercolesterolèmia, la hipertensió, la diabetis o l'obesitat, que generalment evolucionen de forma asimptomàtica, però poden condicionar negativament els resultats del trasplantament renal. La nutrició del trasplantat renal té una gran importància, no sempre reconeguda, perquè pot modificar de manera positiva o negativa el control del pacient. No obstant, s'ha de reconèixer que l'estudi detallat de la nutrició en el pacient trasplantat renal no ha estat mai una prioritat clínica.

IMPORTÀNCIA DE LA NUTRICIÓ

No és infreqüent que en la pràctica clínica diària el nefròleg hagi de tractar pacients trasplantats renals que presenten hipertensió arterial, diabetis, obesitat, elevació del colesterol o hiperuricèmia. Igualment, pel que fa a l'evolució a llarg termini, també haurem de controlar pacients amb certs graus d'insuficiència renal. En tots aquests casos s'acostuma a aplicar un tractament mèdic amb els fàrmacs apropiats: hipotensors en els pacients hipertensos; hipolipemians en aquells pacients que presenten elevació del colesterol o dels triglicèrids; insulina o antidiabètics orals en els pacients diabètics i hipouricèmians, en els que s'observa elevació de l'àcid úric. Igualment, en els pacients amb insuficiència renal s'intenta modificar la pauta del tractament immunosupressor. Tanmateix, no s'ha d'oblidar que l'eficàcia d'aquests tractaments depèn també del tipus

d'alimentació que rebí el pacient. Així, per exemple, en un pacient trasplantat amb elevació del colesterol que realitza una ingesta inadequada, excessivament rica en greixos saturats i colesterol, l'efecte dels fàrmacs hipolipemians es veurà reduït. De la mateixa manera, l'efecte dels fàrmacs hipotensors o antidiabètics es veurà limitat si el pacient realitza una ingesta amb un elevat contingut en sal o en sucres refinats, respectivament. Igualment, en els pacients trasplantats i amb insuficiència renal, la ingesta d'un elevat contingut en proteïnes, al

facilitar un estat d'hiperfiltració renal, contribuirà a un major deteriorament del ronyó.

El pacient que es troba en aquests tipus de situacions clíniques sempre acaba preguntant: “Què haig de menjar?”. És en aquestes circumstàncies quan el coneixement sobre la nutrició per part del nefròleg pot traduir-se en la formulació de consells dietètics precisos i de gran utilitat. L'assistència clínica al pacient trasplantat renal és més completa quan aquest rep unes indicacions dietètiques concretes sobre el tipus de nutrició més adequada segons la seva situació clínica. Quan el nefròleg efectua aquestes recomanacions, el pacient pot disposar d'unes pautes més detallades en relació amb el tipus d'aliments que resulten més adients en el seu cas i amb aquells que estan desaconsellats. Tot això afavorirà l'eficàcia del tractament prescrit, millorarà la qualitat de vida del pacient, li permetrà adoptar un paper actiu en la cura de la seva malaltia i, en definitiva, contribuirà a millorar els resultats del trasplantament renal.

CANVIS NUTRICIONALS I METABÒLICS

El pacient que segueix un programa d'hemodiàlisi ha de rebre un tipus d'alimentació que, pel seu caràcter estricte (taula 1), acostuma a provocar trastorns tant en el seu estil de vida personal com en la relació amb el seu entorn familiar i social. A més, el pacient sotmès a diàlisi periòdiques no només ha de conèixer i vigilar el tipus d'aliments que pot prendre, sinó també la manera de preparar-los.

Després del trasplantament, el pacient podrà beneficiar-se d'un tipus d'alimentació que ofereixi notables avantatges en relació amb les severes restriccions dietètiques que havia de seguir quan es trobava sotmès a diàlisi.

La primera i principal repercussió positiva en la nutrició d'un pacient que acaba de rebre un trasplantament de ronyó normofuncionant és la llibertat en la ingesta d'aigua. Inicialment, el pacient acostuma a viure aquesta novetat amb perplexitat, perquè en pocs dies passa d'un estat de restricció severa de la ingesta d'aigua a un estat de total llibertat per beure. No obstant, aquesta percepció es transforma de seguida en una clara sensació d'alliberació.

Després de l'alta hospitalària, el pacient amb un trasplantament de ronyó renal que evoluciona adequadament experimenta una notable milloria del seu estat en

Restriccions dietètiques en el pacient en diàlisi

Taula 1

- Restricció de líquids
- Restricció de sodi
- Restricció de potassi
- Restricció de fòsfor

general, amb un marcat augment de la gana que, alhora, està potenciat pels esteroides i la desaparició de l'estat urèmic. Aquesta fase és molt crítica, perquè si el pacient no rep una orientació oportuna i específica sobre la dieta que ha de seguir, és probable que acabi augmentant de pes i que arribi a un estat de sobrepès corporal o fins i tot d'obesitat.

A més de l'obesitat, després del trasplantament poden presentar-se determinades complicacions metabòliques que han de ser adequadament controlades. Les més freqüents són: hipertensió arterial, hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia, diabetis, hiperuricèmia, hipercalcèmia i insuficiència renal. Aquestes situacions especials estan relacionades, d'una manera o altra, amb l'obesitat, amb el tractament immunosupressor utilitzat per prevenir el rebuig del ronyó i amb l'eficàcia en la funció del mateix empelt renal. Però l'aparició d'aquestes complicacions també està relacionada, fins a cert punt, amb l'habititud dietètica del pacient trasplantat. La presència d'aquestes complicacions en el període de posttrasplantament renal té una gran importància per les seves potencials repercussions en la salut del pacient i en el funcionament de l'empelt renal mateix. Així, per exemple, està demostrat que la hipertensió, la dislipèmia i la diabetis són factors de risc cardiovascular que poden contribuir, a mig i llarg termini, en el desenvolupament de complicacions arterioscleròtiques. També s'ha constatat que les alteracions posttrasplantament esmentades abans poden deteriorar per elles mateixes la funció del ronyó trasplantat.

Igualment, en diversos estudis s'ha observat que una dieta excessivament rica en proteïnes pot ocasionar un estat d'hiperfiltració que sobrecarrega la funció de l'empelt renal i contribueix a l'acceleració del seu deteriorament. Tot això confirma que el tractament del pacient trasplantat renal no només ha de ser de tipus farmacològic, sinó que també ha d'incloure les corresponents orientacions dietètiques. És molt important no oblidar el fet que, quan el trasplantament renal presenta un estat de rebuig crònic (nefropatia crònica de l'empelt), amb insuficiència renal, s'han de posar en marxa noves pautes nutricionals que incloguin, en graus més o menys intensos, una restricció en la ingesta de proteïnes i de sodi i, donat el cas d'una insuficiència renal greu, un control en la ingesta de potassi i fòsfor. Segons el que s'ha exposat, és evident que l'estat nutricional i metabòlic del pacient trasplantat renal ha de ser un aspecte a tenir en consideració des del primer dia posttrasplantament.

Ingesta proteic-calòrica recomanada

Taula 2

- **Període posttrasplantament inicial (primeres quatre setmanes)**
 - Ingesta proteica: 1,3-1,5 g/kg/dia
 - Ingesta calòrica: 30-35 kcal/kg/dia
- **Fase de manteniment (funció renal normal)**
 - Ingesta proteica: 1-1,3 g/kg/dia
 - Ingesta calòrica segons els pes ideal
 - Exercici regular per evitar pèrdua de massa muscular
- **Fase de rebuig crònic (insuficiència renal)**
 - Ingesta proteica: 0,6-0,8 g/kg/dia
 - Ingesta calòrica segons el pes ideal, però superior a 25 kcal/kg/dia

METABOLISME PROTEIC-CALÒRIC

Les recomanacions de la ingesta proteica i calòrica depenen de paràmetres bàsics com ara l'edat, el pes, la talla, el sexe, la constitució corporal i el grau d'activitat física de cada individu. Tanmateix, en el pacient trasplantat renal, la ingesta proteic-calòrica també depèn de la funció de l'empelt renal (taula 2).

En el període posttrasplantament renal inicial s'observa un hipermetabolisme proteic facilitat pel tractament amb dosis elevades d'esteroides i pel estrès quirúrgic. L'aparició d'un rebuig agut inicial tractat amb dosis altes d'esteroides exacerba encara més aquest catabolisme proteic. Aquesta situació pot agreujar-se per un estat de malnutrició proteica originat a la fase de diàlisi. Convé recordar que un estat d'hipermetabolisme proteic d'aquestes característiques, associat a una malnutrició proteica, pot predisposar a problemes de cicatrització de les ferides i a un augment en la susceptibilitat de patir infeccions.

S'ha demostrat que l'increment de la ingesta proteica en el període posttrasplantament immediat pot prevenir aquest balanç nitrogenat negatiu. Per aquest motiu s'ha recomanat que durant el primer mes posttrasplantament s'incrementi la ingesta proteica diària a 1,3-1,5 g/kg/dia. Aquest augment de la ingesta proteica en les primeres setmanes posttrasplantament s'ha associat també a un menor efecte cushingoide propi dels esteroides. Així mateix, es recomana que la ingesta calòrica en el primer mes posttrasplantament sigui de 30-35 kcal/kg/dia. Durant el període de manteniment, el requeriment proteic aconsellat és menor (1 g/kg/dia), i convé que el pacient segueixi un programa d'exercici físic, sempre adaptat a les seves possibilitats particulars, amb l'objectiu d'augmentar la massa muscular. Aquesta discreta restricció proteica està basada en estudis que han demostrat que una excessiva ingesta proteica condiciona, com ja s'ha esmentat, un estat d'hiperfiltració renal que indueix dany renal.

Durant la fase de rebuig crònic o nefropatia crònica de l'empelt és aconsellable instaurar una dieta hipoproteica. En alguns estudis s'ha avaluat l'efecte d'una dieta baixa

Dieta equilibrada en el trasplantament renal

Taula 3

- Ingesta calòrica: adequada al pes ideal (taula 2)
- Ingesta proteica: 15-20% de les calories totals (taula 2)
- Ingesta d'hidrats de carboni: 50-55% de les calories totals
- Ingesta de greixos totals: 30-35% de les calories totals
 - Greixos poliinsaturats: 7%
 - Greixos monoinsaturats: 15-20%
 - Greixos saturats: 7-10%
- Colesterol: no superior a 300 mg/dia
- Calci: 800-1.000 mg/dia
- Sodi:
 - Restricció de sal (hipertensió o insuficiència renal): 2-4 g/dia
 - No restricció de sal: 5-10 g/dia
- Fibra: 25-30 g/dia

Situacions clíniques que requereixen una orientació nutricional específica

Taula 4

- Període posttrasplantament renal inicial (primeres 4 setmanes)
- Tx renal amb funció renal normal
- Tx renal amb hipertensió arterial
- Tx renal amb dislipèmia (hipercolesterolèmia i/o hipertrigliceridèmia)
- Tx renal amb diabetis mellitus
- Tx renal amb obesitat o sobrepès
- Tx renal amb insuficiència renal (rebuig crònic)
- Tx renal amb malaltia òssia
- Tx renal amb alteracions mixtes

Avaluació de la dieta

Taula 5

- Història dietètica
- Exploració física: detectar presència de sobrepès o obesitat; càlcul del pes ideal del pacient (segons talla, sexe i constitució)
- Identificar la situació clínica del pacient: funció renal normal, hipertensió, dislipèmia, diabetis, insuficiència renal, obesitat, hiperuricèmia
- Identificar la situació clínica principal
- Determinar les calories necessàries en funció de l'edat, el sexe, la constitució, el pes i l'activitat física
- Proporcionar la dieta individualitzada
- Seguiment i adaptació a canvis d'estat del trasplantament

Diagnòstic de l'obesitat

Taula 6

Índex de massa corporal (IMC)

$$IMC = \frac{\text{Pes en kg}}{(\text{Talla en m})^2}$$

Normopès	18,5-24,9 kg/m ²
Sobrepès	25-29,9 kg/m ²
Obesitat tipus I	30-34,9 kg/m ²
Obesitat tipus II	35-39,9 kg/m ²
Obesitat tipus III (mòrbida)	40-49,9 kg/m ²
Obesitat tipus IV (extrema)	> 50 kg/m ²

en proteïnes (0,6 g/kg/dia) en pacients trasplantats renals amb rebuig crònic demostrat per biòpsia. Tot i que són estudis de curta durada i amb un número limitat de pacients, existeix l'evidència que els pacients que segueixen una dieta hipoproteica presenten una estabilització del deteriorament de la funció de l'empelt renal. No cal dir que s'ha d'evitar que una dieta d'aquest tipus origini un estat de malnutrició proteica. Per evitar aquesta situació s'ha d'assegurar que el pacient rebi una ingesta calòrica suficient i que la ingesta proteica es basi en proteïnes d'alt valor biològic; així mateix, és necessari controlar el pacient des del punt de vista clínic i analític.

CONSELL DIETÈTIC

El consell nutricional individualitzat per al pacient trasplantat renal varia segons la seva situació clínica i el grau de funció de l'empelt renal.

Dieta equilibrada: està destinada a proporcionar els nutrients necessaris i mantenir un pes adequat a la seva superfície corporal i activitat física. A més, també té la finalitat de prevenir l'aparició de situa-

cions que puguin perjudicar la funció de l'empelt o la salut general del pacient (taula 3).

Dieta en circumstàncies especials: com en la població general, aquestes dietes estan dirigides a pacients que presenten determinades alteracions metabòliques. No és infreqüent que coexisteixin diverses alteracions en un mateix pacient. Ocasionalment, per sí mateixes, aquestes dietes poden ser suficients per corregir aquest estat, tot i que, en la majoria dels casos, serveixen de complement d'un tractament farmacològic. El consell dietètic en aquests casos és sempre imprescindible. Aquestes dietes s'indiquen en les situacions clíniques que apareixen en la taula 4.

COM REALITZAR EL CONSELL DIETÈTIC

Actualment es recomana proporcionar una dieta individualitzada al pacient trasplantat renal. Aquestes dietes ofereixen una informació detallada sobre l'alimentació adient i permeten que el pacient gaudeixi de certa llibertat en funció de les seves preferències. Les dietes

QUAN HA D'INICIAR-SE EL CONSELL DIETÈTIC?

El consell dietètic i nutricional per al pacient trasplantat renal ha d'iniciar-se durant l'hospitalització inicial per al trasplantament. Durant l'ingrés hospitalari el pacient ja ha de ser informat dels primers canvis a la seva dieta, segons la indicació mèdica, els quals bàsicament es refereixen a la ingesta hídrica i de potassi. Igualment, el pacient hauria de rebre una dieta adaptada al seu estat clínic en el moment de l'alta hospitalària.

Aquest consell dietètic podrà modificar-se al llarg de la seva evolució, en funció de la seva situació clínica, especialment en el cas que apareguin complicacions metabòliques (hipertensió, diabetis, hipercolesterolèmia, obesitat, etc.).

poden contenir diferents nivells d'informació i adaptar-se al nivell cultural del pacient:

- Distribució d'aliments i quantitats (esquema bàsic).
- Equivalències d'aliments (les quantitats equivalents dels diferents aliments dins del mateix grup permeten al pacient creatiu elaborar els seus propis menús).
- Exemples de menús (dietes més dirigides).
- Receptes (referències exactes dels components del menú per a la seva elaboració).

Un assumpte cabdal a l'hora de dur a terme el consell dietètic és tenir especial cura amb equilibrar el contingut en proteïnes, hidrats de carboni, greixos, colesterol i sodi en els pacients que presenten diverses alteracions simultàniament, una situació que s'observa amb força freqüència. Així, per exemple, han de considerar-se les calories necessàries per a cada tipus de dieta en funció de les necessitats del pacient i de l'eventual existència de sobrepès corporal o obesitat. Igualment, el contingut de sal de cada dieta s'ha d'establir tenint en compte si el pacient és hipertensiu o no. A la taula 5 es reproduïx l'esquema bàsic a seguir en l'avaluació de les necessitats nutricionals en el trasplantament renal. Quant a l'obesitat, una complicació freqüent en el trasplantament renal, convé assenyalar que requereix un diagnòstic precoc i la reducció de la ingesta calòrica, a més d'un increment en l'exercici físic (taula 6).

QUI REALITZA EL CONSELL DIETÈTIC?

El paper del nefròleg i del personal d'infermeria que atén al pacient trasplantat renal en el consell nutricional ha de ser actiu. Òbviament, és molt important el maneig adient de la teràpia immunosupressora. Tanmateix, l'assistència integral al pacient trasplantat per part del nefròleg ha d'incloure també el consell nutricional adaptat a les circumstàncies clíniques del pacient. El problema apareix quan analitzem qui és el responsable de realitzar aquesta orientació nutricional.

La situació ideal consistiria a disposar de l'estreta col·laboració d'un dietista-nutricionista que participés en el seguiment del pacient junt amb el nefròleg. Però la realitat assistencial del nostre país, amb serveis de dietètica assistencialment saturats, fa que això no sigui possible a la pràctica. Per aquest motiu, l'aproximació més realista consisteix a disposar de dietes realitzades prèviament per experts en nutrició en col·laboració amb el nefròleg. El pacient trasplantat renal rebrà, per part de l'equip nefrològic que l'atengui, una dieta específica adaptada a la seva situació clínica. Les orientacions generals sobre la manera d'utilitzar les dietes hauran de ser facilitades pel personal d'infermeria o pel mateix nefròleg. El servei de nutrició actuarà com a reforç i la seva intervenció directa es reservaria per a casos especialment complexos.

CONCLUSIONS

- L'alimentació del pacient trasplantat renal ha de ser un aspecte important en el seguiment.
- La nutrició adequada en el trasplantament renal facilita l'eficàcia del tractament farmacològic en casos d'hipertensió, diabetis i dislipèmia.
- La dieta equilibrada, junt amb un programa d'exercici físic moderat, prevé l'obesitat posttrasplantament.
- La dieta hipocalòrica és el pilar bàsic del tractament de l'obesitat posttrasplantament.
- La restricció moderada de proteïnes produeix un efecte renoprotector sobre l'empelt renal i és especialment útil en situació de rebuig crònic.
- La nutrició cardiosaludable incrementa la qualitat de vida del pacient i contribueix a millorar els resultats del trasplantament renal.

.....
Frederic Cofán
 Unitat de Trasplantament Renal
 Institut Clínic de Nefrologia i Urologia
 Hospital Clínic, Barcelona

Les cèl·lules troncales i el seu ús terapèutic

La investigació i l'ús terapèutic de les cèl·lules troncales integra diverses possibilitats pel que fa a models i estratègies i, tot i haver generat una polèmica per les seves connotacions morals, ja ha començat a desenvolupar-se i el seu avenç desperta cada cop més expectatives i esperances.

Corria l'any 1768 quan l'il·lustrat Voltaire va escriure una carta al seu amic Spallanzani, on li deia: "El 27 de maig vaig tallar el cap sencer, amb les seves quatre antenes, a vint bavoses... En quinze dies, dues de les meves bavoses mostraven un cap que naixia, ja menjaven i les antenes començaven a despuntar". Avui sabem que la capacitat d'algunes espècies de regenerar teixits i òrgans depèn de l'existència d'unes cèl·lules indiferenciades anomenades cèl·lules troncales (*stem cells*), que tenen dues capacitats: la de dividir-se més o menys indefinidament, però sense diferenciar-se, i la de dividir-se i diferenciar-se en cèl·lules especialitzades alhora.

Els avenços realitzats en la biologia del desenvolupament han estat espectaculars en les darreres dècades, i no només pel que fa a animals inferiors, sinó també en els mamífers. Alguns d'aquests descobriments semblen destinats a canviar el futur de les teràpies substitutives i, d'entre ells, els més remarcables són: 1) que les cèl·lules troncales embrionàries poden cultivar-se i diferenciar-se *in vitro*; 2) que l'ADN nuclear pot reprogramar-se, i 3) que en els mamífers adults existeixen cèl·lules troncales que es caracteritzen per la seva àmplia plasticitat.

L'ESPECIALITZACIÓ CEL·LULAR

Les cèl·lules troncales donen origen a les cèl·lules especialitzades. S'entén com a plasticitat la capacitat que té una cèl·lula troncal per generar una major diversitat de cèl·lules especialitzades. L'òvul fecundat és la cèl·lula de major plasticitat de l'organisme. Contràriament, els progenitors hematopoètics CD34+ constitueixen cèl·lules troncales de plasticitat limitada.

L'especialització cel·lular ve determinada, entre d'altres factors, per la inactivació de determinats gens mitjançant un procés de metilació de l'ADN. Els gens no inactivats són els gens dels quals pot disposar la cèl·lula mare en condicions normals; és a dir, "la programació" de la cèl·lula. Aquesta programació es copia, en cada nova divisió cel·lular, a

la nova hemicadena d'ADN perquè el "programa" sigui transmès correctament a totes les cèl·lules descendents. La metilació de la nova hemicadena és possible gràcies a que la cèl·lula disposa d'un mecanisme actiu de metilació de gens que mantenen el "programa cel·lular".

Alguns tipus cel·lulars compten, a més, amb mecanismes de desmetilació que permeten a la cèl·lula disposar novament dels gens prèviament reprimits. L'ADN de l'òvul fecundat és sotmès a una desmetilació massiva, per la qual cosa aquesta cèl·lula assoleix la més àmplia plasticitat possible. Les cèl·lules procedents de la massa cel·lular interna del blastocist (d'on deriven la majoria de les línies embrionàries existents) també constitueixen cèl·lules d'àmplia plasticitat, atès que poden donar lloc a tots els teixits de l'individu adult (però no a un nou individu complet, per la seva incapacitat per diferenciar-se en teixit placentari o trofocotoderma).

DESCOBRIMENTS OBSERVATS EN EL TRASPLANTAMENT D'ÒRGANS

DESCOBRIMENTS OBSERVATS EN EL TRASPLANTAMENT D'ÒRGANS

El descobriment de cèl·lules del receptor realitzant funcions especialitzades a l'òrgan trasplantat (cor i fetge) ja havia proporcionat indicis de què, en l'adult, podien existir cèl·lules amb una àmplia plasticitat.

Així, en receptors XY trasplantats amb fetges XX es van descriure hepatòcits XY o en receptors XY trasplantats amb cors XX es van identificar miòcits i endoteli XY. A més, ja s'havien trobat indicis d'aquesta plasticitat cel·lular en estudis experi-

mentals previs en ratolins, en els quals es va observar que cèl·lules procedents de la medul·la òssia tenien capacitat de reconstruir funcionalment zones malmeses per un infart de miocardi.

Les cèl·lules procedents de la massa cel·lular interna del blastocist poden originar cèl·lules de tots els teixits de l'individu adult.

CÈL·LULES TRONCAL DE L'ADULT

S'han identificat i descrit cèl·lules de plasticitat limitada a la reconstrucció de l'òrgan mateix a múscul, fetge, pàncreas, sistema nerviós i, més recentment, cor. Les cèl·lules de plasticitat més àmplia semblen concentrar-se a la medul·la òssia. Així, s'ha observat que les cèl·lules troncales de la medul·la òssia poden diferenciar-se en cardiomiòcits, cèl·lules del sistema nerviós, hepatòcits, cèl·lules endotelials, cèl·lules de l'epiteli gastrointestinal, cèl·lules de l'epiteli bronquial, osteòcits, condrocits i miòcits. Alguna d'aquestes capacitats de diferenciació ha estat posada en dubte per alguns autors, els quals han atribuït aquests descobriments a artefactes experimentals, com ara les

fusions cel·lulars. Tanmateix, l'abundant informació acumulada actualment posa en evidència que existeixen en l'adult cèl·lules troncales amb una àmplia plasticitat i que es poden utilitzar en teràpies substitutives. Això no obstant, s'ha de remarcar que la capacitat de proliferació i la plasticitat de les cèl·lules troncales de l'adult són inferiors a les dels embrions.

CÈL·LULES TRONCALI EMBRIONÀRIES

Avui coneixem les condicions de cultiu que permeten convertir les cèl·lules de la massa cel·lular interna del blastocist en línies embrionàries de proliferació pràcticament il·limitada; així mateix, és possible diferenciar aquestes línies *in vitro* en algunes cèl·lules especialitzades. Així, s'ha demostrat que miòcits obtinguts per diferenciació de cèl·lules troncales embrionàries tenen la capacitat d'integrar-se en zones infartades de cors de ratolins, com també de millorar a llarg termini el funcionalisme cardíac en rates amb infart. Així mateix, s'ha descrit que, en el sistema nerviós, cèl·lules troncales embrionàries diferenciades *in vitro* en oligodendròcits adquireixen la capacitat de remielinitzar axons neuronals desmielinitzats en la rata. És més, s'ha comprovat que cèl·lules troncales embrionàries, injectades en el sistema nerviós, es diferencien espontàniament *in vivo* en cèl·lules dopaminèrgiques amb capacitat de disminuir la simptomatologia de la malaltia de Parkinson en rates.

També s'ha aconseguit la diferenciació de línies troncales embrionàries en cèl·lules productores d'insulina i, gràcies a aquestes, s'ha pogut millorar el control de la glicèmia i reduir els símptomes de la diabetis en ratolins. No obstant, s'ha de remarcar que altres autors han trobat dificultats per aconseguir que cèl·lules derivades de línies embrionàries i amb marcadors de cèl·lules β secretin insulina.

DUBTES QUE PERSISTEIXEN

Tot i les enormes expectatives generades pels treballs precedents, és evident que encara queden moltes preguntes per respondre, abans que aquestes teràpies puguin utilitzar-se en humans. Encara es desconeixen molts aspectes de les cèl·lules troncales adults: el seu grau de plasticitat real, els seus marcadors, la seva capacitat d'expansió *in vitro*, les condicions i circumstàncies en què té lloc la diferenciació, la mínima quantitat de cèl·lules que es requereixen per a l'ús terapèutic i la possibilitat d'aconseguir-ho.

Pel que fa a les cèl·lules troncales embrionàries, també queda molt per conèixer i aprendre: com diferenciar-les sense els riscos de produir tumors, com seleccionar només les diferenciades, la seva capacitat d'autocontrol en el creixement, la seva sensibilitat als senyals d'altres cèl·lules i també la seva capacitat d'assentament en zones o teixits no desitjats.

CÈL·LULES, TEIXITS I ÒRGANS

És evident que la tecnologia actual permet obtenir cèl·lules amb funcions elementals, com per exemple: detectar nivells d'insulina, secretar una quantitat d'insulina adequada a l'estímul rebut o contrare's conjuntament amb d'altres cèl·lules. Tanmateix, l'obtenció *ex novo* de teixits formats per diversos tipus cel·lulars pot resultar molt més complexa, com també l'obtenció d'òrgans en què les cèl·lules hauran de "saber on tenen la dreta i on l'esquerra". No obstant, el que és segur, d'acord amb les dades disponibles, és que la reparació d'òrgans amb estructura conservada pot ser molt més fàcil que la seva substitució, encara que, quan l'estructura d'aquests òrgans és complexa i essencial per a la seva funció, la seva regeneració pot resultar bastant complicada.

PLASTICITAT I RELIGIÓ

Les cèl·lules que fins ara han mostrat una major plasticitat són les que pertanyen a les línies troncales d'origen embrionari. En alguns sectors religiosos, el seu eventual ús terapèutic ha generat problemes de tipus moral, derivats del fet que la seva producció requereix la destrucció d'un blastocist, d'escasses hores de vida, al qual consideren igualment com a persona. Altres religions, com per exemple la jueva, no interposen aquests tipus de traves, ja que només consideren a l'embrió com a persona al cap de 40 dies de la seva concepció.

Per alguns sectors catòlics, l'esmentat conflicte moral no existiria, sempre i quan la destrucció del blastocist s'hagués efectuat en el passat (concretament abans del 22 de juny de 2002) i per individus aliens al projecte actual, ja que, en aquests casos, la utilització de les cèl·lules obtingudes així seria acceptable. Amb aquesta matisació es pretendria evitar la destrucció de nous blastocists, un procediment mitjançant el qual s'intenta obtenir noves línies cel·lulars embrionàries sense deixar d'aprofitar els avantatges de les ja existents. És molt probable que amb el pas del temps s'aconsegueixi un millor coneixement dels mecanismes de

Existeixen en l'adult cèl·lules troncales amb una àmplia plasticitat i que poden utilitzar-se en teràpies substitutives.

Queden moltes preguntes per respondre abans que aquestes teràpies puguin utilitzar-se en humans.

EL SUPLICI DE TÀNTAL

Diu la mitologia grega que Tàntal va ser condemnat pels déus a viure assedegat i afamat en un jardí ple de deliciosos arbres, carregats d'abundants i dolços fruits, sense que pogués satisfer la seva set o la seva gana. Aquest mite reflexa el turment d'algú que veu el que desitja al seu abast, però no ho pot aconseguir.

Per a moltes persones, el fet de saber o comprovar que es pot tractar els ratolins de la seva diabetis, el seu infart o la seva malaltia de Parkinson, evoca el suplici de Tàntal. En efecte, els resultats preliminars obtinguts en animals són més que prometedors i les perspectives terapèutiques amb les cèl·lules troncales son esperançadores. Tanmateix, els obstacles per superar són nombrosos i de gran envergadura, de manera que superar-los requerirà esforç i imaginació, a més d'una copiosa inversió econòmica.

És essencial considerar els aspectes encara no resolts dels tractaments amb cèl·lules troncales i no afanyar-se en assaborir els fruits, perquè sinó es podria frustrar el propi desenvolupament d'aquestes tecnologies.

Ser prudents i avançar amb sòlids coneixements és la millor manera d'arribar al final, encara que temporalment haguem de patir el suplici de Tàntal.

desmetilació i llavors resulti possible sotmetre a les cèl·lules adultes a processos de "desmetilació química", gràcies als quals aquestes adquireixen una àmplia plasticitat. Això suposaria que el problema moral plantejat per alguns sectors religiosos no només ha tingut data d'inici, sinó que també tindria data de caducitat.

LOGÍSTICA I SISTEMA IMMUNITARI

La utilització terapèutica més previsible de les cèl·lules troncales, a mig termini, consisteix en aprofitar les línies embrionàries existents; aconseguir la seva diferenciació en el subtipus cel·lular desitjat, de manera estandarditzada i centralitzada i, finalment, dur a terme la seva implantació en el receptor que les requereixi, d'una forma similar a quan s'implanta una pròtesi.

S'ha de remarcar que les cèl·lules implantades tindrien, evidentment, antígens d'histocompatibilitat diferents dels del receptor, de manera que l'aplicació d'aquest tipus d'estratègia requeriria l'administració d'un tractament immunosupressor. Per evitar aquest obstacle, s'ha contemplat l'opció d'eliminar prèviament els antígens HLA, però aquesta tàctica tampoc sembla factible, perquè convertiria a aquestes cèl·lules en diana de les cèl·lules NK (*natural killer*).

Actualment ha pres més interès l'estratègia d'utilitzar cèl·lules adultes de plasticitat mitja (o de plasticitat alta induïda químicament), procedents del mateix

individu receptor, doncs en aquest cas es podria prescindir del tractament immunosupressor. No obstant, s'ha de considerar que, de moment, aquesta opció tindria

clares limitacions pel que fa, per exemple, al número de tipus cel·lulars i a la quantitat de cèl·lules disponibles.

La logística d'ambdues estratègies és ben diferent. La producció i utilització d'una sola línia embrionària per a tots els

pacients s'adapta millor a la logística de la indústria farmacèutica i implica la necessitat d'aplicar un tractament d'immunosupressió. Contràriament, el model de rediferenciació de les mateixes cèl·lules de l'individu s'assemblaria més a un tractament de logística intrahospitalària i implicaria l'ús de teixits no immunogènics. Els costos finals reals d'un model i l'altre estan encara per determinar.

La reparació d'òrgans amb estructura conservada pot ser molt més fàcil que la seva substitució.

.....
Jaume Martorell
 Servei d'Immunologia
 Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona

La lesió de la isquèmia i reperfusió és inherent al trasplantament. En aquest estudi hem volgut aprofundir una mica més en el coneixement d'alguns dels seus principals desencadenants. Quan ens proposem analitzar una lesió en el desenvolupament de la qual intervenen tants factors, una qüestió que es podria plantejar és quins d'ells estudiem. Podem anomenar diferents mediadors de la lesió de la isquèmia i reperfusió, entre ells els factors endotelials (PG, TX, LT, citocines, NO i endotelina), les molècules d'adhesió que s'uneixen a les integri-nes, i per últim els que varen ser el centre del nostre estudi: els mediadors lipídics. El per què els vàrem triar respon a un principi molt senzill: davant un fenomen com pot ser la inflamació, ens trobem amb dos tipus de resposta, una ràpida i l'altra diferida. Els mitjancers immediats de la resposta (TX, LT i PAF) són d'estirp lipídica, i per llurs característiques intrínseques –són molècules petites que alteren la permeabilitat vascular i que majoritàriament estan regulades per enzims–, formen part d'una resposta primerenca. D'altra banda, els mitjancers de resposta més tardana ja són molècules que necessiten més elaboració per ser sintetitzades; entre elles trobem les proteïnes com la P i E selectina i l'endotelina. Així doncs, vàrem pensar dirigir la nostra recerca cap a un d'aquests mecanismes que tenen una funció més primerenca en la inflamació, atès que la farmacologia actua principalment per inhibir aquesta primera resposta enzimàtica directa.

INTRODUCCIÓ I HIPÒTESIS ACTUALS

L'estrès oxidatiu és un dels principals mecanismes diana en la lesió tissular de la isquèmia i reperfusió. Durant els primers moments de la reperfusió, els òrgans estan exposats a grans quantitats de radicals lliures d'oxigen nocius. Als pocs minuts de la lesió, un ampli ventall de molècules inflamatòries són expressades en les cèl·lules endotelials activades (figura 1). Coneixent que durant la isquèmia i reperfusió s'alliberen radicals lliures d'oxigen (RLLO), i que aquests són en part els responsables de la producció de PAF per una via enzimàtica, ens vàrem plantejar que aquests RLLO també podrien generar lípids *PAF-like* per una oxidació no regulada dels fosfolípids de la superfície cel·lular i de les LDL circulants. A diferència del PAF, que una vegada sintetitzat enzimàticament es manté ancorat a la cèl·lula endotelial i exerceix una acció juxtacrina amb la posterior activació dels leucòcits, els lípids *PAF-like*, una vegada formats, serien alliberats a la circulació i actuarien exercint una acció paracrina propagant l'activació intravascular dels leucòcits i d'altres cèl·lules diana, amb la conseqüent generació addicional d'RLLO. La producció

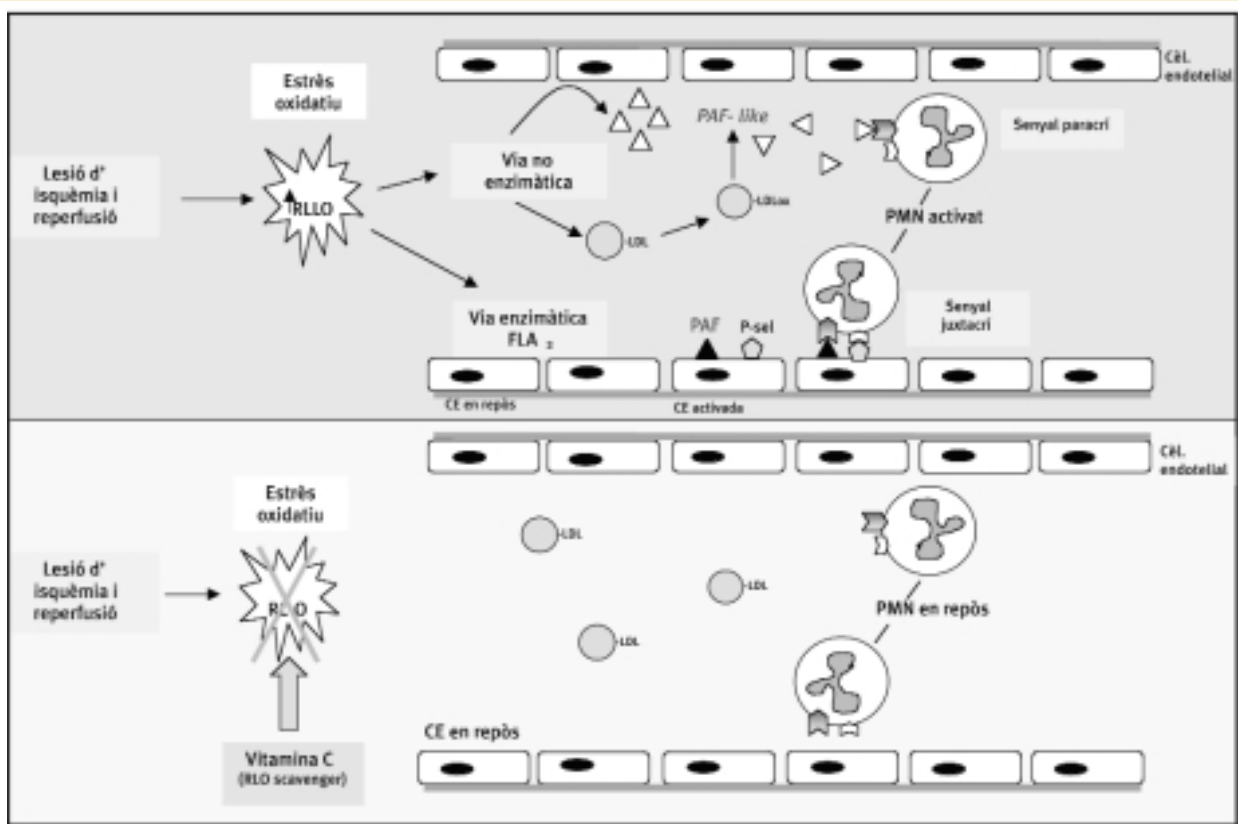
L'estrès oxidatiu postisquèmia renal indueix una resposta inflamatòria mitjançant el PAF i els fosfolípids oxidats. Prevenció amb tractament antioxidant

El premi 2002 al millor article publicat sobre trasplantament, convocat per la Fundació Catalana de Trasplantament i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, fou atorgat a la Dra. Núria Lloberas pel seu treball (amb la col·laboració dels doctors Joan Torras, Immaculada Herrero-Fresneda, Josep M. Cruzado, Marta Riera, Isabel Hurtado i Josep M. Grinyó) "*Postischemic renal oxidative stress induces inflammatory response through PAF and oxidized phospholipids. Prevention by antioxidant treatment*", publicat a *The FASEB Journal*, abril 2002, que tot seguit hom resumeix.

d'aquestes molècules via oxidació, mitjançant reaccions incontrolades i possiblement exponencials, fa d'aquests components uns atractius candidats a ser mitjancers inflamatoris en un gran nombre de lesions on els oxidants hi juguen un paper directe, com poden ser els models d'aterogènesi i en la lesió de la isquèmia-reperfusió; d'aquí el nostre interès per estudiar-los. Fins ara no es coneixen estudis d'aquests lípids *PAF-like* en models d'inflamació humana, però sí hi trobem alguna observació suggestiva. Per a nombroses síndromes, entre elles la IR, l'íctus, els atacs asmàtics aguts i la sèpsia, alguns investigadors han descrit la bioactivitat *PAF-like*, però no tenen proves de la seva estructura doncs no els han arribat a aïllar.

Són molts els estudis en models d'inflamació que mitjançant l'administració exògena de PAF o la seva generació endògena en animals d'experimentació demostren que aquest té un paper *in vivo*. Altres grups demostren que l'administració d'un antagonista del receptor del PAF té un efecte protector. Però la majoria d'aquests estudis no permeten discernir el paper patològic del PAF adherit a les cèl·lules endotelials o dels lípids *PAF-like* alliberats, doncs ambdós comparteixen el mateix receptor. Tot i que el potencial d'oxidació d'aquests productes es defineix en experiments realitzats *in vitro* quan es tracten les cèl·lules amb radicals oxidants, la qüestió és si aquesta supressió de les defenses antioxidants endògenes pot obtenir-se *in vivo*, permetent així la inapropiada i desmesurada formació de components inflamatoris *PAF-like*. Per respondre aquesta qüestió, la única demostració *in vivo* de la formació de productes d'oxidació dels fosfolípids fou en un model molt oxidatiu de hámsters fumadors. Vàrem apostar per estu-

Expressió de molècules inflamatòries en les cèl·lules endotelials activades



diar si aquests fosfolípids modificats oxidativament s'alliberaven dels aflluents venosos en el nostre model d'isquèmia i reperfusió, tot i conèixer el risc de les nostres hipòtesis, ja que ens trobàvem amb un model d'isquèmia i reperfusió que no era virulent –en comparació amb els estudis en models *in vivo* artefactuals que demostren la participació dels lípids *PAF-like*–, i que era un model, d'altra banda, molt allunyat de l'estudi amb fum de cigarrets per tractar-se d'un fenomen oxidatiu feble i localitzat en un òrgan.

Sabem que tant la vitamina C (un antioxidant que tenim molt a l'abast) com els antagonistes del receptor del PAF són efectius per suprimir el dany de la inflamació. Però mentre la vitamina C actua al principi de la cascada oxidativa per tal de prevenir la formació de mitjancers lipídics, els antagonistes del receptor del PAF bloquegen l'activitat biològica en la circulació, una vegada aquests productes oxidatius estan ja formats. Així doncs, es va pensar que si podíem demostrar la participació d'aquests lípids *PAF-like in vivo* en un model d'isquèmia i reperfusió, el tractament posterior amb un antioxidant podria atenuar el seu efecte abans que aquests poguessin exercir la seva acció nociva. Es va triar la vitamina C per tractar-se d'un antioxidant amb capacitat d'atrapar els radicals que es troben en fase aquosa, de manera que pot minimitzar així la seva generació i per tant la subsegüent producció de PAF i de lípids

PAF-like, prevenint la posterior activació de la cèl·lula endotelial i dels leucòcits polimorfonuclears.

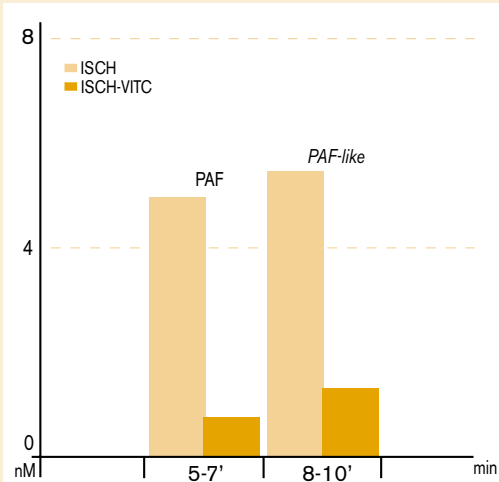
MATERIALS I MÈTODES

Per tal de dur a terme aquests objectius es va dissenyar l'estudi en tres models diferents amb els següents grups experimentals.

En primer lloc, per estudiar el temps d'alliberació del PAF i components relacionats, la resposta inflamatòria després de la isquèmia-reperfusió i l'efecte del tractament antioxidant en un model amb conills mascles New-Zealand, es van definir tres grups: a) Grup control sense isquèmia (ISCH), on els animals havien estat sotmesos a una isquèmia renal calenta, b) Grup isquèmic, i c) Grup isquèmic més antioxidant (ISCH + VitC), on els animals es varen sotmetre a isquèmia calenta i varen rebre tractament amb vitamina C. La dosi d'antioxidant administrada va ser de 150 mg/kg a les 24 i 1 hora abans de la cirurgia, i en infusió (0,83 mg/min) durant l'experiment. Després de 60 minuts d'isquèmia, es va col·lectar la sang de la vena renal a diferents intervals de temps establerts (0, 1, 5, 10, 15, 30 i 60 min) per tal de mesurar l'activitat PAF. Al final de l'estudi els ronyons es varen processar per estudiar l'activitat mieloperoxidasa (MPO) i l'oxidació de l'ADN en el teixit.

Per comprovar si l'alliberació de PAF era uniforme en espècies diferents, en el segon estudi es va dis-

Figura 2
Activitat PAF dels animals sotmesos a isquèmia amb o sense tractament amb vitamina C



Cromatograma (HPLC) dels lípids bioactius PAF i *PAF-like* (nmol/L) obtinguts en els diferents intervals.

senyar un experiment amb diversos grups de rates mascle Sprague-Dawle, amb 7 animals per grup (essent cada rata estudiada en un temps determinat per poder, d'aquesta manera, disposar de plasma i teixit en cada moment de l'estudi).

Per últim, el tercer estudi es va dissenyar per poder estudiar l'efecte funcional i histològic del tractament antioxidant en la lesió de la isquèmia i reperfusió; es varen definir tres grups de rates Sprague-Dawle: control sense isquèmia i rates sotmeses a isquèmia amb o sense tractament amb vitamina C, i es varen seguir durant tres dies. Abans de la cirurgia i en els dies 1, 2 i 3, es va mesurar la creatinina en sèrum i el tercer dia els ronyons es varen processar per a l'estudi histològic.

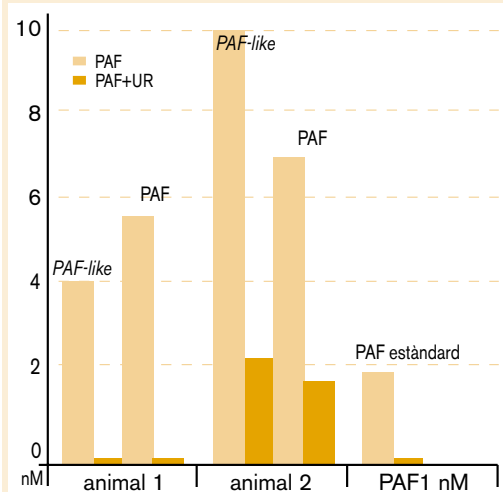
Tant en el segon com en el tercer estudi les rates foren sotmeses a isquèmia calenta on es varen disseccionar i pinçar les dues artèries renals durant 40 minuts. Dades preliminars del nostre laboratori indicaven que en 40 minuts es produïa una lesió isquèmica consistent. Després d'alliberar els clamps, les rates foren assignades als diferents grups experimentals descrits en els estudis 2 i 3.

RESULTATS I CONCLUSIONS

1. Alliberació del PAF després de la isquèmia calenta en un model animal de conill i de rata.

Després de la isquèmia, tots els animals varen presentar un pic aïllat de PAF total, alliberat en els primers 15 minuts de la reperfusió; aquesta resposta va ser molt primerenca i extremadament passatgera, doncs passats aquests primers minuts ja no es detectava activitat PAF. Tampoc no es va trobar activitat PAF en els animals control que no s'havien sotmès a isquèmia. Les nostres

Figura 3
Efecte del bloqueig del PAF i lípids *PAF-like* amb un antagonista específic del receptor del PAF: UR-12670



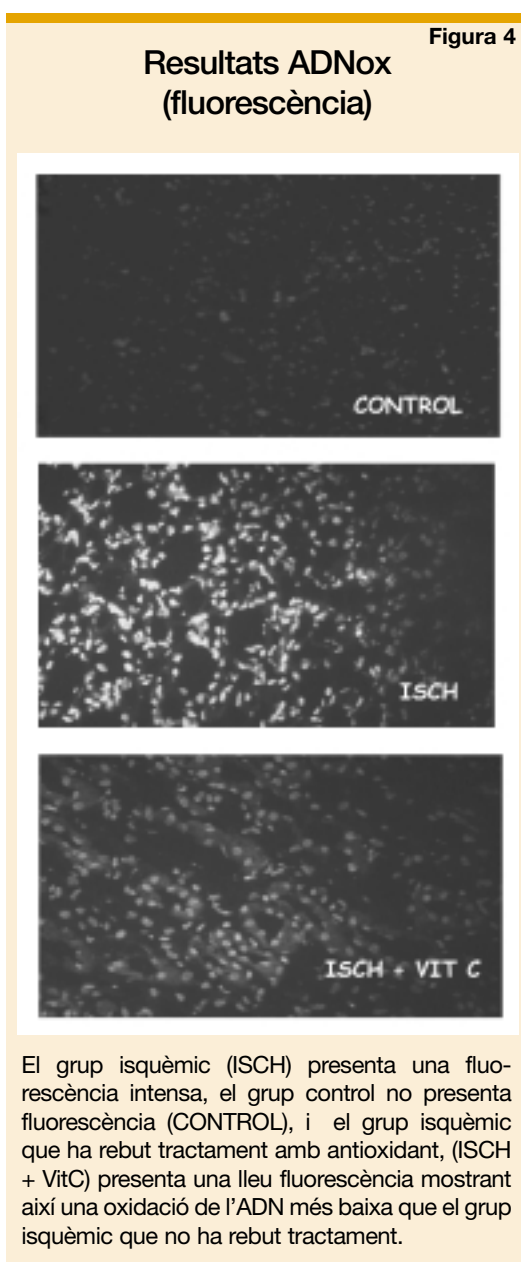
dades confirmen doncs l'alliberament de PAF total en els nostres models i suggereixen un paper actiu d'aquests fosfolípids en la iniciació de la resposta inflamatòria de la isquèmia-reperfusió renal.

2. El tractament antioxidant redueix l'alliberació de PAF després de la isquèmia calenta renal.

Una vegada obtingut el PAF total es va procedir a la separació, identificació i quantificació dels lípids *PAF-like* després de llur alliberació en el model d'isquèmia calenta renal *in vivo*. Després del tractament amb l'antioxidant vitamina C, tant el PAF natiu com els fosfolípids oxidats, és a dir, els lípids *PAF-like*, varen presentar una notable disminució en relació amb els animals que no havien rebut tractament, demostrant així que aquests fosfolípids són mitjancers de l'oxidació en la lesió de la isquèmia i reperfusió (figura 2). La teràpia antioxidant amb vitamina C va resultar efectiva per contrarestar els radicals lliures alliberats en fase aquosa després de la isquèmia i reperfusió, amb la posterior disminució dels fosfolípids alliberats en aquesta lesió oxidativa. Per obtenir bons resultats amb la teràpia antioxidant, la vitamina C s'havia d'administrar 24 hores abans de la cirurgia i durant el període de la isquèmia i reperfusió; si no es donava la dosi de vitamina C el dia anterior a la cirurgia, el tractament antioxidant no era eficaç.

3. Efecte del bloqueig del receptor de l'antagonista del PAF.

Les fraccions de PAF i *PAF-like* varen ser notablement reduïdes després del pretractament amb l'antagonista del receptor del PAF (UR 12670) (figura. 3), per la qual cosa podem concloure, d'una banda, que el PAF i els



Lípids *PAF-like* tenen una activitat biològica en les plaquetes mitjançant el receptor del PAF i, d'altra, que aquesta fracció fosfolipídica incrementa el senyal del PAF després de la isquèmia.

4. Reducció de l'oxidació de l'ADN després del tractament amb un antioxidant.

Els ronyons dels animals sotmesos a isquèmia varen mostrar una oxidació de l'ADN renal intensa, mentre que els animals isquèmic tractats amb vitamina C presentaren una clara davallada en els paràmetres oxidatius (figura 4). Podem dir, doncs, que el PAF, i en particular els lípids *PAF-like*, són font de radicals lliures responsables de l'oxidació que es dona en la lesió de la isquèmia i reperfusió, de manera que aconseguint disminuir la seva alliberació amb el tractament amb un antioxidant podem millorar els paràmetres oxidatius.

5. Reducció de la resposta inflamatòria renal post-isquèmia després del tractament amb un antioxidant.

El cúmul de leucòcits polimorfonuclears en el teixit renal va ser avaluat per l'activitat MPO. Els animals que havien rebut el tractament de vitamina C mostraven un nivell d'MPO renal significativament més baix que el grup no tractat. D'aquesta manera podem concloure, una vegada més, que la resposta inflamatòria després de la isquèmia en el ronyó pot ser modificada amb l'administració de vitamina C com antioxidant.

6. El tractament antioxidant redueix el dany funcional després de la isquèmia calenta en rates.

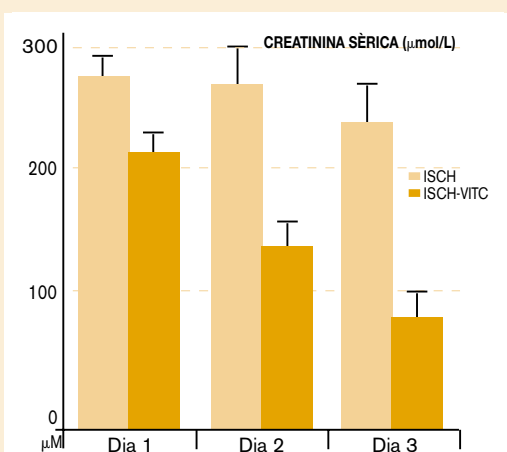
Els animals del grup isquèmic no tractat varen presentar una fallada renal greu, la qual es mantenia durant els tres dies posteriors de seguiment. Les rates que havien rebut el tractament amb vitamina C varen millorar la funció renal ja des del primer dia, i aquesta va continuar millorant en el segon i tercer dia del seguiment. El valor de la creatinina sèrica en els animals tractats amb vitamina C va ser significativament més baix que en el grup de rates isquèmic no tractades al llarg de tot el període de seguiment (figura 5). La millora de la funció renal en els animals que havien rebut el tractament amb la vitamina C, ja des del primer dia i durant tot el seguiment, demostra l'efecte que exerceix l'antioxidant sobre l'impacte funcional en la lesió de la isquèmia-reperfusió.

7. El tractament antioxidant redueix la lesió histològica després de la isquèmia calenta en rates.

L'avaluació histològica al final de l'estudi revelava una lesió tubulointersticial greu en els ronyons del grup isquèmic no tractat, mentre que els grups d'animals tractats amb vitamina C varen mostrar un grau més baix, estadísticament significatiu envers el grup sense tractar, que s'evidenciava amb una disminució de necrosi tubular, congestió medul·lar i hemorràgia, i en

Figura 5

Perfil de la creatinina sèrica ($\mu\text{mol/L}$) en els animals isquèmic amb o sense tractament amb antioxidant



CONSIDERACIONS

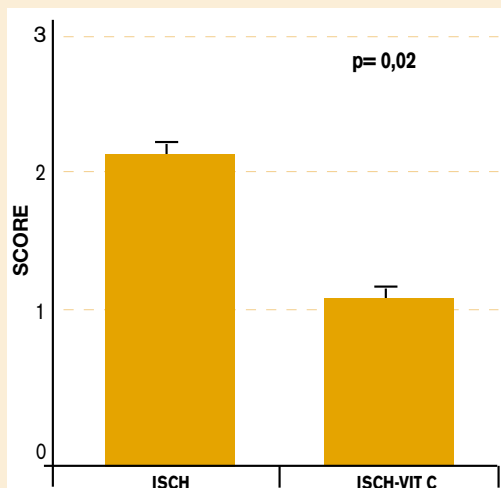
En el camp de la ciència experimental, val recordar que per tal d'abastar completament el problema mèdic, la medicina experimental ha de comprendre tres capítols fonamentals: la fisiologia, la patologia i el tractament. El coneixement de les causes dels fenòmens de la vida en l'estat normal, és a dir, la fisiologia, ens ensenyarà a mantenir les condicions normals i conservar la salut. El coneixement de les malalties i les causes que les determinen, és a dir la patologia, ens conduirà, d'una banda a prevenir la presentació de les condicions mòrbides, i de l'altra, a combatre'n els efectes per mitjà dels agents farmacològics, és a dir, a curar les malalties.

El nostre estudi ens acosta al coneixement de la fisiopatologia que envolta la resposta inflamatòria conseqüència de la lesió de la isquèmia i reperfusió deguda, en part, a l'alliberament del PAF i dels fosfolípids oxidats; i demostra com el tractament amb un antioxidant pot prevenir aquesta lesió. És la primera vegada que es demostra en un model *in vivo* poc oxidatiu i localitzat, la participació dels fosfolípids oxidats. No obstant, cal remarcar que estem estudiant un fenomen concret com pot ser la isquèmia i reperfusió renal, però que la caracterització d'un fenomen inflamatori com aquest es pot extrapolar a qualsevol altra, doncs l'únic que canvien són les noxes. Així doncs, en aquest estudi caracteritzem un fenomen inflamatori amb la particularitat de que els mecanismes que el provoquen són comuns i limitats, els quals ens condueixen cap a una expressió funcional que comportarà conseqüències diferents en funció de l'òrgan que estudiem, doncs és el que coneixem com resposta òrgan-específica.

En el nostre treball, el canvi en el curs de la resposta inflamatòria i de la fallada renal aguda amb aquesta intervenció inicial indica que s'haurien d'adoptar estratègies similars per aquelles situacions clíniques com pot ser la lesió de la isquèmia i reperfusió en el trasplantament, on es generen gran quantitat de radicals lliures d'oxigen responsables de l'estrès oxidatiu.

Canvis histològics

Figura 6



Avaluació histològica: Les lesions histològiques s'avaluaren emprant una escala semiquantitativa gradual de 0 a 4+, on 0 denota cap anormalitat, 1+ canvis que afectin <25% de la mostra, 2+ canvis que afectin 25-50% de la mostra, 3+ canvis que afectin 50-75% de la mostra i 4+ canvis que afectin >75% de la mostra. Els animals tractats amb vitamina C presentaven una grau baix de lesions histològiques en relació amb els animals no tractats (p=0,02).

el desenvolupament de cilindres de proteïna (figura 6). La millora i preservació de les lesions histològiques després del tractament amb la vitamina C demostra que l'administració d'un antioxidant en la lesió de la isquèmia i reperfusió pot prevenir la infiltració cel·lular inherent a tot procés inflamatori.

.....
Núria Lloberas Blanch

Laboratori de Nefrologia Experimental
 Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Associació Europea de Trasplantament Hepàtic

Resum del Curs precongrés ESOT
(Venècia, setembre 2003)

En un primer simposi sobre trasplantament hepàtic en combinació amb altres òrgans, René Adam (París) informà sobre el Registre Europeu de Trasplantament Hepàtic; Michael Olausson (Gotemborg) abordà el trasplantament hepatorenal; Bertrand Dousset (París), la combinació dels trasplantaments hepàtic, cardíac i pulmonar; Jean de Ville de Goyet (Brussel·les), el trasplantament pediàtric hepatointestinal; Antonio Pinna (Módona), el trasplantament hepatointestinal en el pacient adult, i finalment, Jacques Pirenne (Lovaina), el trasplantament hepatopancreàtic.

En un simposi sobre el drenatge venós en trasplantament hepàtic s'exposaren totes les tècniques que s'utilitzen actualment: des del trasplantament ortotòpic convencional (Peter Neuhaus, Berlín) i la plàstica càvum-cava (Jacques Belghiti, París), fins a les variacions tècniques pròpies de la bipartició hepàtica (*split*) en el trasplantament hepàtic amb donant viu (Dieter Broering, Hamburg).

En la conferència magistral, Jean Bernard Otte (Brussel·les) presentà una comunicació sobre trasplantament hepàtic pediàtric titulada: "Des d'una mortalitat del 90% a una supervivència del 90%". La primera sessió paral·lela dedicada al trasplantament hepàtic tractà sobre la recurrència de la malaltia primària en el pacient trasplantat, on destaca el carcinoma hepatocel·lular i l'hepatitis C com importants factors en el curs posttrasplantament.

Pel que fa al carcinoma hepatocel·lular, el grup de Turí va dur a terme estudis anatomopatològics amb tinció immunohistoquímica per identificar microinvasió vascular, que s'associava al major risc relatiu de recurrència del tumor, segons l'anàlisi multivariat. El grup de la Clínica Gutenberg de Mainz tractà a 30 pacients amb carcinoma hepatocel·lular (CHC) i cirrosi, en llista d'espera per a trasplantament, amb quimioembolització seqüencial (mitomicina C + lipiodol cada sis setmanes) i utilitzà un grup control de 14 pacients amb trobada incidental de CHC en l'explantament. La supervivència a un i tres anys fou significativament superior en el grup de la quimioembolització. En el cas de l'hepatitis C, es parlà tant de la prevenció de la seva recurrència posttrasplantament, amb la presentació d'un estudi prospectiu multicèntric italià en què s'evidenciava la dificultat per escollir el moment adient per al tractament amb interferó i ribavirina, com de la seva evolució, amb una presentació del grup de Peter Neuhaus (Berlín), que realitzà un seguiment histològic sistemàtic d'aquests pacients per avaluar la progressió de la

fibrosi i establir una correlació entre fibrosi lleu o inexistent, trobant una bona supervivència a l'any del trasplantament, enfront a una fibrosi important, en aquest cas associada a una supervivència significativament reduïda.

Un estudi autocrític del grup de l'hospital Paul Brousse va fer una revisió sistemàtica dels seus casos de cirrosi criptogènica (29 de 881 pacients trasplantats), dels què només nou varen conservar l'etiqueta de criptogènesi: la majoria dels restants (41%) presentava una cirrosi d'etiologia autoimmune que havia passat inadvertida en l'estudi inicial.

Un altre estudi del mateix centre presentà una sèrie de 70 pacients trasplantats per polineuropatia amiloïdòtica familiar; en un 62% d'ells la progressió de la neuropatia s'aturà, plantejant-se la necessitat de futurs estudis que expliquin el motiu de la progressió de la malaltia en la resta.

En un estudi combinat de dues institucions asiàtiques, una japonesa, de Kobe, i l'altra de Seül, Corea del Sud, es compararen donants vius del lòbul dret hepàtic segons fos inclosa o no la vena hepàtica mitja a l'empelt, tot demostrant-se un menor creixement del remanent hepàtic en els donants que varen perdre la vena hepàtica mitja (que s'anava amb l'empelt) comparats amb els que la conservaven.

Un altre estudi prospectiu aleatoritzat de la facultat de medicina de San José de Río Prieto, de Sao Paulo (Brasil), demostrà una major efectivitat del règim accelerat de vacunació contra l'hepatitis B en pacients cirròtics, aconseguint-se una major proporció de seropositius amb doble dosi de vacuna recombinant contra l'hepatitis B administrada en els dies 0, 7 i 21 (en comptes dels 180 dies convencionals).

En un dels simposis paral·lels d'avantguarda es tractaren les noves opcions terapèutiques en un trasplantament hepàtic i intestinal. Així, René Adam, de París, presentà les dades del Registre Europeu de Trasplantament hepàtic sobre més de 400 casos de trasplantament hepàtic amb donant viu a Europa. El Dr. Wendon (Londres) es referí a les alternatives terapèutiques disponibles per realitzar el trasplantament en pacients amb insuficiència hepàtica aguda; Jean de Ville de Goyet (Brussel·les), al trasplantament intestinal pediàtric, i per últim, Antonio Pinna (Módona), al trasplantament multivisceral.

.....
Ramón Charco i Gonzalo Rodríguez Laiz
Cirurgia Hepàtica i Trasplantament
Institut de Malalties Digestives
Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

Adjudicació de Beques per a la recerca atorgades per la Fundació Catalana de Trasplantament – 2004

- “Estudio de los progenitores de las células endoteliales en sangre periférica en pacientes trasplantados renales. Correlación de su concentración sanguínea con los factores de riesgo cardiovascular. Estudio de su capacidad de maduración y de los genes implicados”.
Ofelia María Martínez Estrada
- “Efecte de la modulació de l'angiogènesi en la vasculopatia crònica de l'empelt”.
Leire Barquín Fernández
- “Nuevas estrategias de modulación de la respuesta inflamatoria para la prevención de las lesiones renales de isquemia-reperfusión. Interferencia del ARN de CD40”.
Gabriela Alperovich
- “Mecanismos moleculares implicados en la nefrotoxicidad producida por ciclosporina A (CsA) y FR506 en el túbulo proximal renal”.
Guillermo Suñé Rodríguez

Adjudicació del Premi a la millor ponència sobre trasplantament publicat, atorgat per la Reial Acadèmia de Medicina i la Fundació Catalana de Trasplantament

- “*Detailed analysis of biliary complications after adult living donor liver transplantation*”.
Constantino Fontdevila. The Dumont-UCLA Transplant Center, Los Angeles, EUA.

Adjudicació del Premi al millor article publicat sobre trasplantament atorgat per la Reial Acadèmia de Medicina i la Fundació Catalana de Trasplantament

- “*Preconditioning protects liver and lung damage in rat liver transplantation: role of xanthine/xantine oxidase*”. **Leticia Fernández**. Department of Experimental Pathology, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona-Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Publicació: *Hepatology*, setembre 2002.

Sessions de la Societat Catalana de Trasplantament Programa preliminar del curs 2004

Les sessions, coordinades pels Drs. S. Gil-Vernet i J. Martorell, tindran lloc els dies dilluns assenyalats a les 8 del vespre a la sala A de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques.

- 23/2/04: Trasplantament renal en malalts hipersensibilitzats
- 22/3/04: Presentación de los trabajos de investigación de los becarios de la FCT
- 26/4/04: Memòria de donació i trasplantament a Catalunya 2003
- 24/5/04: Tumors sòlids *de novo* en malalts trasplantats

Projecte INTERCATT 2003

L'OCATT ha rebut els membres integrants del Projecte INTERCATT de l'any 2003, destinat a difondre el Model Català de Trasplantament mitjançant la formació de professionals procedents de països amb un escàs desenvolupament en aquestes activitats. El perfil dels professionals que enguany han accedit al Programa correspon a metges especialistes que treballen en el seu país dins l'àmbit del trasplantament. Els països d'origen dels integrants del Programa són: Egipte, Líbia, Índia i Panamà. En aquests països només es fan trasplantaments de ronyó i fetge procedents de donant viu, relacionats i no relacionats, tret de Panamà, on a més, i des de fa poc temps, ha començat a practicar-se trasplantament renal procedent de donant en estat de

mort cerebral. Mentre Panamà disposa d'una llei per a donació i trasplantament, la resta dels països de procedència dels integrants del Programa no tenen cap tipus de regulació per a la donació, malgrat que tots ells treballen en hospitals prou desenvolupats i que ja han començat a establir circuits per a la detecció de les morts cerebrals que es produeixen per tal de poder accedir a fer trasplantaments amb aquest tipus de donant. La seva estada en els hospitals catalans inclosos en el Programa, i la posterior participació en el Curs de Coordinació de Trasplantament, els permetrà conèixer la sistemàtica emprada al nostre país i detectar les estratègies que poden ser aplicables i adaptables en el mètode de trasplantament de cada país.

Jornades de Coordinadors de Vic

Els dies 28 i 29 d'octubre van tenir lloc, a Vic, les III Jornades de Coordinadors hospitalaris de trasplantament de Catalunya, organitzades per l'OCATT, amb la finalitat de reunir els professionals de l'obtenció d'òrgans i teixits de tots els centres autoritzats a Catalunya. El programa es va centrar en el debat d'alguns dels aspectes que, en l'actualitat, limiten l'activitat de trasplantament. Així, es van debatre els criteris d'acceptació dels donants amb neoplàsies; es va parlar

també de la situació actual pel que fa a les negatives a la donació a Catalunya i de les possibles actuacions a dur a terme per intentar disminuir-les. D'altra banda, es va tractar, des d'un punt de vista legal, del registre de voluntats anticipades de Catalunya, i de les repercussions que aquest pot tenir en la donació. Finalment, es van discutir els costos de l'obtenció d'òrgans, a partir d'un document elaborat pel Servei Català de la Salut.

Comparació de l'activitat de donació i trasplantament 2002-2003 Dades acumulades interanualment fins a l'octubre

	Període		Període		Variació (%)
	Oct. 01-02		Oct. 02-03		
	n	%(*)	n	%(*)	
Negatives familiars	79	22,3	74	20,3	-2
Negatives judicials	0	0,0	3	0,8	0,8
Donant vàlids	242		230		-5,0
Trasplantaments					
Renals	381		404		6
Hepàtics	204		226		10,8
Cardíacs	56		44		-21,4
Pulmonars	38		23		-39,5
Pancreàtics	20		24		20

(*) Percentatge sobre els donants potencials del període

Publicació periòdica de l'Organització Catalana de Trasplantaments i de la Societat Catalana de Trasplantament

DIRECCIÓ: Carles Margarit i Jordi Vilardell

COMITÈ DE REDACCIÓ: Ramon Charco, Maria Jesús Félix, Carles Margarit i Jordi Vilardell

SECRETÀRIA DE REDACCIÓ: Marga Sanromà

CONSELL EDITORIAL: Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicens Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Josep M. Grinyó i Maria Antonia Viedma

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

ASSESSORAMENT LINGÜÍSTIC: Mònica Noguero

DISSENY I MAQUETACIÓ: Duodisseny

PRODUCCIÓ: Letramédica scp.

E-MAIL: 19515psh@comb.es

REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:

Fundació Catalana de Trasplantament

Carrer Muntaner, 292, 3er, 2a

08021 Barcelona

Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45

web: www.fcctransplant.org

Patrocinat per la Fundació Catalana de Trasplantament amb el suport econòmic de Fujisawa. S'autoritza la reproducció citant la procedència. Butlletí de Trasplantament no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.



New Medicines for New Times