

Trasplantament

NÚMERO 30 AGOST 2005

**Activitat de donació
i trasplantament
de teixits a Catalunya 2004**

Pàg. 2

Teixit-vigilància

Un avenç en l'àmbit
de la seguretat

Pàg. 5

**Convocatòries de Beques
i Premis de l'FCT**

Pàg. 15

EDITORIAL

Perspectiva actual del concepte d'òrgan ideal per al trasplantament

El principal objectiu de la medicina del trasplantament és proveir d'un empelt que funcioni a qualsevol pacient que se'n pugui beneficiar. Els criteris d'acceptació de donants i d'òrgans per a trasplantament s'han anat ampliant al llarg dels anys, després que es demostrés que les progressives ampliacions no incidien en la supervivència de l'empelt o del pacient, bé fos *per se* o bé quan s'adoptaven les mesures adequades per aconseguir-ho. El concepte "òrgan ideal" ha de ser un concepte integral, que inclogui tant les característiques del donant i les del receptor com també tot el procediment que es realitza des de l'obtenció de l'òrgan fins a l'assignació a un receptor i el trasplantament mateix. L'òrgan ideal ha de definir-se pel seu funcionament adequat en el receptor i per l'absència de transmissió de malalties addicionals. Quan s'adopten les estratègies adients, es pot obtenir la mateixa supervivència d'empelt i pacient en aquells receptors que reben òrgans de donants denominats "marginals" que en aquells que reben òrgans de donants denominats clàssicament "ideals". A Catalunya, l'any 1983, just abans de la creació del Programa de Trasplantaments de Catalunya, la taxa de donants d'òrgans per milió d'habitants (pmp) era de 15; al cap d'un any del naixement d'aquesta institució ja era de 23, y després de 21 anys, en acabar 2004, s'havia multiplicat per 2,53, situant-se en 38 pmp. L'ampliació dels criteris clínics d'acceptació de donants ha estat decisiva per aconseguir aquest èxit. Donants majors de 60 anys, donants amb hipertensió arterial sistèmica o diabetis *mellitus*, amb bacterièmies, meningitis o endocarditis, tots ells criteris que abans es consideraven contraindicacions absolutes per la donació d'òrgans destinats al trasplantament, avui en dia constitueixen més de la meitat dels donants reals.

SUMARI

ACTIVITAT DE TRASPLANTAMENT
Activitat de donació i trasplantament de teixits a Catalunya 20042

TEIXIT-VIGILÀNCIA
La teixit-vigilància: una eina per vetllar per la seguretat de les cèl·lules i teixits humans destinats a trasplantament5

TEMA A REVISIÓ
Criteris de selecció de donants cadàvers d'òrgans amb infeccions6

Donació d'òrgans i malalties neurodegeneratives10

RESULTATS BEQUES FCT 2004
Acceleració de la recuperació del dany per isquèmia-reperfusió renal mitjançant electrotransferència directa del gen hHGF en el ronyó13

Mecanismes moleculars implicats en la nefrotoxicitat produïda per ciclosporina A (CsA) i FK506 en el túbul proximal renal14

ACTIVITAT/CONVOCATÒRIES
Dia del donant.....15

Segona edició del "Curs de donants amb cor aturat"15

Convocatòries de beques i premis de la FCT 200615

OCATT
Recomanacions de bona praxi per als procediments relacionats amb l'obtenció i el trasplantament de teixit osteotendinós16

Activitat de donació i trasplantament16

Activitat de donació i trasplantament de teixits a Catalunya 2004

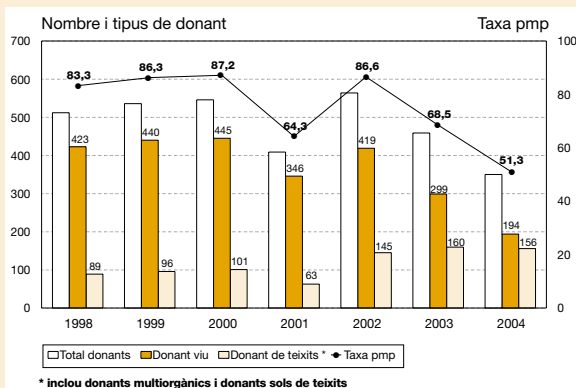
L'activitat de trasplantaments de teixits humans ha experimentat un lleuger augment durant l'any 2004, en relació amb l'any anterior, tant pel que fa al nombre global de pacients tractats com al d'empelts utilitzats.

L'any 2004, a Catalunya s'han trasplantat 2.645 pacients amb teixits d'origen humà amb un total de 3.300 empelts implantats. El nombre global de pacients tractats ha experimentat un lleuger increment respecte de l'any anterior, igualment que el nombre d'empelts utilitzats (Taula 1).

TEIXIT OSTEOTENDINÓS CONGELAT

Els darrers anys s'observa una disminució en el nombre de donants de teixit ossi procedent de donant viu, fet que afecta poc a la quantitat de teixit obtingut i a la disponibilitat de teixit ossi en els bancs de teixits de Catalunya (Figura 1). Aquesta disminució en la donació de viu es compensa amb l'increment en la donació de donant cadàver de teixits, amb una bona optimització del teixit obtingut, que l'any 2003 era de 5,4 frag./peces per donant i aquest any és de 6,3. Un altre dels paràmetres que ha experimentat una gran millora és la viabilitat del teixit obtingut i processat (Figura 2). Del total de pacients tractats, 1.286 han estat tractats amb teixit osteotendinós, amb una taxa pmp de 188, i en el seu tractament s'han emprat 1.905 empelts, el que suposa una taxa pmp de 279,5. D'aquests pacients, dos han estat tractats amb cultiu autòleg de condrocits per tractar patologia de cartílag articular de genoll. El cultiu de condrocits s'ha començat a realitzar aquest any a Catalunya, i el Banc de Sang i Teixits ha desenvolupat la tècnica de cultiu.

Fig.1
Evolució del tipus de donant de teixit osteotendinós i taxa pmp de donació. 1998-2004



Nombre i tipus de teixits implantats a Catalunya. 1998-2004

Taula 1

Tipus de teixit	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
T. osteotendinós	1.163	1.176	1.347	1.680	1.866	2.059	1.90
Cult. de condrocit	0	0	0	3*	7*	0	2*
Cul.cel.COT/màxilo	0	0	0	0	0	0	28*
V. cardíaques	24	23	22	27	23	17	36
Segm. arterials	33	36	46	49	31	31	22
Pell i cultius C**	8	8	16	26	12	19	10
Cult. cel. oftalmol.	0	0	0	0	0	0	81
Còrnia	797	850	929	935	996	926	981
Memb. amniòtica	0	0	0	70	159	159	265
Total	2.025	2.093	2.360	2.787	3.087	3.211	3.300

* Inclòs en el total de teixit osteotendinós ** Superfície de pell implantada, any 2004: 46.025 cm²

Trasplantament de progenitors de l'hemopoesi (TPH). 1998-2004

Tipus de teixit	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Autogènec	365	352	328	291	254	242	239
Al.logènec	101	116	131	153	132	128	155
Al.logènec emparentat	78	90	102	120	95	92	118
Al.logènec no emparentat	23	26	29	33	37	36	37
Total	466	468	459	444	386	370	394

* L'activitat de TPH serà ampliament analitzada en el proper Butlletí

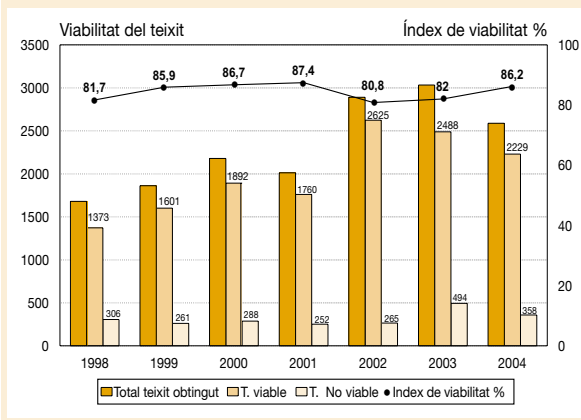
Nombre i tipus de fragments/peces de teixit osteotendinós implantat 1998-2004

Taula 2

Frag. / peces utilitzades	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
T. esponjós	902	806	1.060	1.380	1.524	1.742	1.550
T. estructural	141	230	119	137	116	161	163
T. tendinós	82	93	110	123	160	139	144
Fascia lata	38	47	58	21	27	2	1
Menisc	0	0	0	16	32	15	17
C. condrocits	0	0	0	3	7	0	2
Altres cultius COT	0	0	0	0	0	0	28
Total	1.163	1.176	1.347	1.680	1.866	2.059	1.905

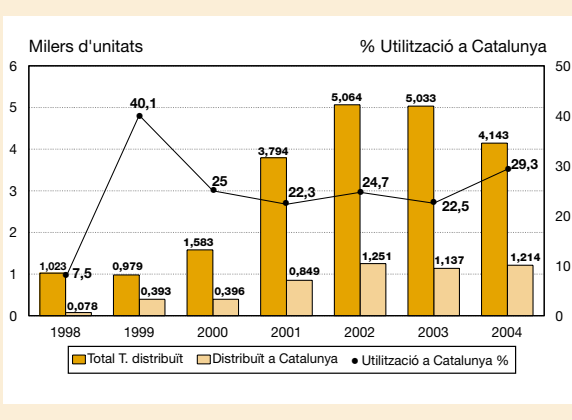
Viabilitat del teixit osteotendinós postfragmentació i índex de viabilitat. 1998-2004

Fig.2



Utilització i distribució d'unitats de teixit osteotendinós liofilitzat procedent de banc de teixits. 1998-2004

Fig.3



En el camp de la cirurgia ortopèdica i màxil-lofacial, s'han començat a tractar pacients amb cultius autòlegs de moll d'os, realitzats també al CTBT amb totes les mesures de seguretat que preveu la legislació. Aquests tipus de cultius de moll d'os són utilitzats per estimular el creixement de l'os en intervencions de recanvis articulars o defectes de cavitats tumorals i pseudo artrosis posttraumàtiques. Amb aquests tipus de cultius s'ha tractat 28 pacients (Taula 2).

TEIXIT OSTEOTENDINÓS LIOFILITZAT

Aquest any s'han distribuït 4.143 unitats de teixit osteotendinós liofilitzat a tot l'Estat espanyol, procedents d'un banc de teixits de Catalunya. Del total de teixit distribuït, 1.214 unitats han estat distribuïdes

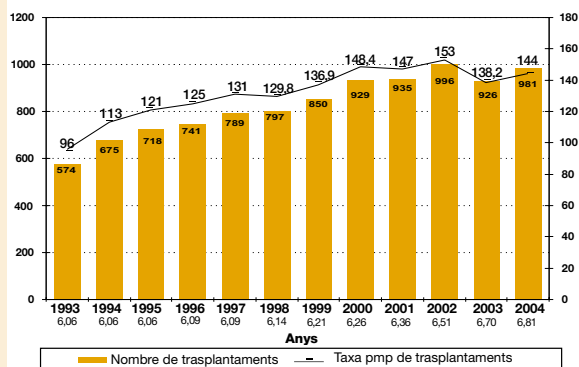
i implantades a Catalunya en les especialitats quirúrgiques d'odontoestomatologia, cirurgia màxil-lofacial, cirurgia ortopèdica i traumatologia, neurocirurgia i cirurgia ocular (Figura 3).

TRASPLANTAMENT DE CÒRNIA I TEIXIT OCULAR

Pel que fa al trasplantament de còrnia, s'ha trasplantat a 981 pacients, el que suposa 144 pacients tractats per milió de població (taxa pmp), mentre que el pmp de tot l'Estat espanyol és de 68,57 (Figura 4). Un altre dels teixits per tractar patologia de la cambra anterior de l'ull és la membrana amniòtica i la seva utilització es va imposant any rera any com una alternativa terapèutica eficaç. Aquest any, el nombre de

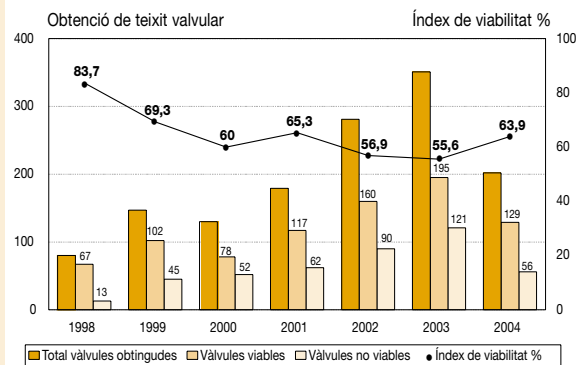
Evolució de l'activitat de trasplantament de còrnia a Catalunya. 1993-2004

Fig.4



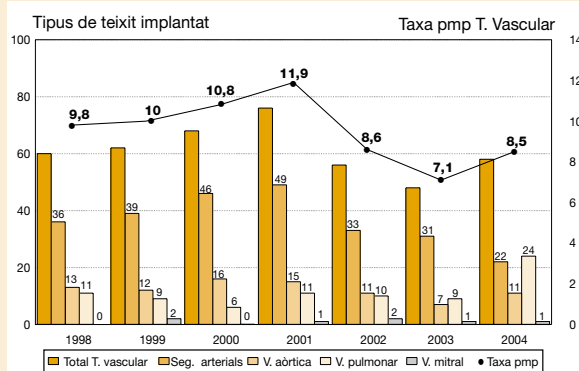
Obtenció i viabilitat del teixit valvular. 1998-2004

Fig.5



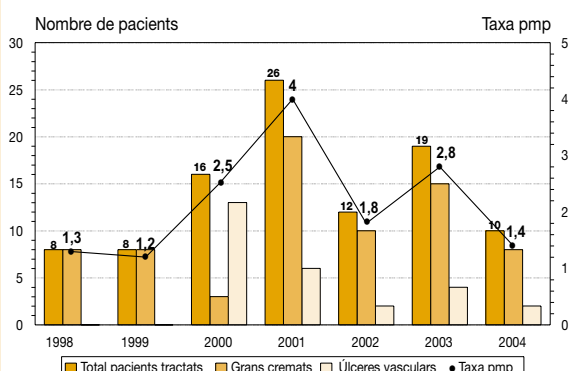
Evolució del tipus de teixit vascular utilitzat i taxa pmp. 1998-2004

Fig.6



Pacients tractats amb pell i diagnòstics. 1998-2004

Fig.7



pacients tractats amb aquest tipus de teixit ha estat de 265, amb una taxa pmp de 38,8.

D'altra part, aquest any s'ha ampliat el ventall de possibilitats de tractament de patologia ocular amb la implantació de cèl·lules limbars, procedents del cultiu de limbe corneal. Aquest tractament és molt efectiu per tractar defectes i dèficits epitelials de la còrnia. Amb aquests cultius s'han tractat vuit pacients. Un altre tipus de tractament per tractar patologia de la cambra anterior de l'ull és l'aplicació de preparats biològics procedents de sèrum autòleg, amb els quals s'han tractat 45 pacients.

TRASPLANTAMENT DE TEIXIT VASCULAR

Si bé l'obtenció de teixit vascular l'any 2004 ha disminuït, s'observa una millora de la viabilitat que, en el cas de les vàlvules cardíaques, ha estat de 8,3 punts respecte de l'any anterior, mentre que en els segments arterials la viabilitat s'ha mantingut (Figura 5).

Encara que el trasplantament de teixit vascular segueix sent minoritari i es realitza en hospitals molt concrets,

aquest any l'activitat d'utilització s'ha incrementat en un 12% de manera global. Així, aquest any s'han trasplantat 36 pacients amb vàlvules cardíaques i 22 pacients amb segments arterials, amb una taxa global pmp de 8,5 (Figura 6).

OBTENCIÓ I IMPLANTACIÓ DE PELL

Aquest any s'ha observat un increment en la donació i obtenció de pell destinada a implantació: el nombre de donants s'ha incrementat en un 40% respecte de l'any anterior i la viabilitat del teixit processat ha millorat en un punt.

Els pacients tractats amb trasplantament de pell han estat 10, amb una taxa pmp de 1,4, i s'han utilitzat 46.025 cm² de teixit en total. Del total de pacients tractats, vuit han estat grans cremats i dos han estat tractats per patologia d'úlceres vasculars distals (Figura 7).

.....
María Jesús Félix i Roser Deulofeu
 OCATT

La teixit-vigilància: una eina per vetllar per la seguretat de les cèl·lules i teixits humans destinats a trasplantament

La utilització de derivats d'origen humà destinats a trasplantament o implantació s'ha consolidat com una alternativa terapèutica que permet restablir les funcions fisiològiques en alguns casos, mentre que en d'altres millora sensiblement la qualitat de vida del pacient.

No sembla massa arriscat predir que, amb els avenços observats en l'àmbit de la biotecnologia, es produirà un increment en la utilització de material biològic de procedència humana, fins ara escassament utilitzat. Aquestes noves aplicacions dels derivats d'origen humà es podran aplicar de manera aïllada, com és el cas d'alguns cultius cel·lulars, o bé combinades amb substàncies produïdes industrialment.

La possibilitat que alguns derivats d'origen humà puguin ser produïts industrialment, un cop superades les fases de donació, obtenció i avaluació, facilitarà la seva disponibilitat i, si les expectatives sobre la seva potencialitat terapèutica en el camp de la medicina regenerativa es compleixen, també passarà el mateix amb les seves perspectives d'utilització.

Aquests derivats biològics de procedència humana que poden ser produïts industrialment es denominen "teràpies avançades", i entre elles es troben la teràpia cel·lular, la enginyeria tissular i la teràpia gènica. La teràpia cel·lular permet desenvolupar nou teixit a partir de la diferenciació i/o cultiu i multiplicació de cèl·lules del donant, bé siguin adultes o embrionàries, mentre que la combinació de teixits i/o cèl·lules humanes amb biomolècules o matrius de producció industrial es coneix com enginyeria tissular.

Aquest increment de la utilització de cèl·lules i teixits de procedència humana ja s'ha previst en la recent legislació europea, que ha desenvolupat unes mesures de control de qualitat i seguretat destinades a preveure els riscos biològics inherents en la utilització de derivats d'origen humà. Una d'aquestes mesures exposades en la recent legislació europea és la teixit-vigilància.

TEIXIT-VIGILÀNCIA

La Directiva Comunitària 2004/23, actualment en fase de transposició, relativa a l'establiment de normes de qualitat i seguretat per a la donació, obtenció, avaluació, processament, preservació, emmagatzematge i distribució de cèl·lules i teixits humans, estableix la necessitat de disposar d'un sistema de teixit-vigilància que permeti garantir la seguretat del material d'origen humà destinat a implantació o trasplantament.

La teixit-vigilància consisteix a aplicar un conjunt de mesures de control, supervisió i anàlisi que s'han d'aplicar als processos i procediments necessaris per disposar de teixit viable per a implantació. Aquestes mesures s'inicien en el procés de donació i finalitzen amb el seguiment del pacient trasplantat, abraçant tots els processos intermedis esmentats en la Directiva. L'objectiu de la teixit-vigilància és detectar i prevenir els riscos biològics inherents en la utilització dels derivats d'origen humà que puguin afectar negativament la salut o el benestar físic del receptor o del donant viu, bé sigui en forma de reaccions i/o efectes adversos greus o lleus.

Si bé la teixit-vigilància inclou tots els processos i procediments necessaris per obtenir teixit viable per a implantació o trasplantament, en el cas dels teixits o cèl·lules destinats a ser produïts industrialment, només afecta els processos de donació, obtenció i avaluació d'aquest derivats, perquè un cop superades aquestes fases el seguiment es realitza a través dels processos industrials de control de qualitat i de la farmacovigilància.

CONTROL DE PROCESSOS EN LA TEIXIT-VIGILÀNCIA

L'obtenció de teixits per a implantació i trasplantament comporta el desenvolupament d'uns processos que són indispensables perquè el teixit obtingut resulti viable i segur. Aquests processos es desenvolupen generalment en àmbits diferents, però tenen com a responsable un professional expert que respon tant de la metodologia i del control de qualitat aplicats, com dels resultats obtinguts en cadascun d'ells. Els processos necessaris per obtenir teixits viables per a implantació són consecutius i per tant l'inici de cadascun d'ells segueix a la fi de l'anterior. Per tant, té una importància vital detectar l'eventual aparició d'un error en el mateix nivell en què es produeixi, per poder així minimitzar el seu impacte en la cadena productiva i, sobre tot, evitar que arribi al receptor.

Donada la complexitat dels processos i els diferents actors que hi intervenen, resulta evident que, per aconseguir que la teixit-vigilància sigui una eina eficaç, serà imprescindible una implicació directa de les institucions i una col·laboració estreta i coordinada dels responsables involucrats en cadascun dels processos.

.....
María Jesús Félix
 OCATT

Criteris de selecció de donants cadàvers d'òrgans amb infeccions

Els criteris de selecció de donants d'òrgans han estat tradicionalment molt estrictes, per prevenir, entre d'altres complicacions, la transmissió d'infeccions en receptors immunodeprimits. En els darrers anys, el dèficit d'òrgans per a trasplantament s'intenta pal·liar amb l'ampliació dels criteris d'acceptació dels donants, incloent-hi els donants amb infeccions actives. Per reduir al mínim el risc de transmissió inadvertida d'infeccions en els receptors, és obligatori realitzar una acurada selecció clínica dels donants. La seguretat dels òrgans per a trasplantament es pot aconseguir eliminant els factors potencialment nocius mitjançant el tractament del donant i/o del receptor, però també seleccionant els receptors que estiguin infectats pels mateixos agents que el donant o bé que presentin un risc molt baix de desenvolupar la mateixa infecció.

CONTRAINDICACIONS ABSOLUTES PER SER DONANT D'ÒRGANS

Existeixen poques contraindicacions absolutes per ser donant d'òrgans: el càncer extracranial amb capacitat de generar metàstasis i infeccions que poguessin provocar la mort o una malaltia greu en el receptor; les malalties ocasionades per prions; la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH);

La infecció activa d'un òrgan específic invalida la seva utilització per a trasplantament però no la de la resta d'òrgans del mateix donant.

la infecció activa, disseminada i invasiva per bacteries, virus, micobacteris o fongs, i la infecció sistèmica per estafilococ meticil·lina-resistent.

Quan a l'exclusió d'un òrgan en concret per ésser utilitzat per a trasplantament, un dels criteris més importants que es tenen en compte és si s'aprecia una infecció activa del parènquima, ja que, si és així, és improbable que l'òrgan funcioni i, a més, el seu trasplantament pot representar un risc elevat per a la vida del receptor.

AVALUACIÓ, SELECCIÓ I TRACTAMENT DELS DONANS D'ÒRGANS AMB INFECCIONS. TRACTAMENT I CONTROL CLÍNIC DELS RECEPTORS

En primer lloc, s'han de tenir en compte una sèrie de epifenòmens presents freqüentment en els cadàvers en mort encefàlica. Aquests donants no tenen generalment febre, sinó que, contràriament, el més habitual és que estiguin hipotèrmics a conseqüència de la

destrucció completa del centre hipotalèmic de control de la temperatura. De manera similar, la hipotensió és la regla en la majoria dels donants i és deguda a la destrucció completa del centre cardiovascular localitzat en el bulb encefàlic. Per tant, els canvis de la temperatura corporal del donant (hipertèrmia i hipotèrmia) i la hipotensió no tenen validesa *per se* com a criteris clínics en l'avaluació sèptica d'un cadàver.

D'altra banda, en l'avaluació d'aquests donants també és important conèixer el germen causal de la infecció i la seva sensibilitat al tractament antimicrobià. L'avaluació funcional dels òrgans es realitzarà sobre la base de paràmetres clínics (història clínica i exploració física), estructurals (radiologia, ecografia, anatomia patològica, etc.) i funcionals (biologia i bioquímica). L'avaluació funcional dels diferents òrgans ha de ser dinàmica, repetida al llarg del temps i fonamentada en criteris objectius. Tot òrgan ha de ser avaluat de manera independent, considerant que la infecció activa d'un òrgan específic invalida la seva utilització per a trasplantament però no la de la resta d'òrgans del mateix donant; per exemple, una pneumònia que afecta un sol pulmó no exclou la donació del pulmó contralateral.

La infecció o colonització bacteriana o fúngica pot ser present en un 60% dels donants cadàvers i es localitza principalment en les vies respiratòries i urinàries; concretament, el 15% dels cadàvers pre-

Contraindicacions infeccioses per ser donant d'òrgans

Taula 1

- Infecció per virus de la immunodeficiència humana (VIH)
- Infeccions prioniques
- Infecció activa, disseminada i invasiva per bacteries, virus, micobacteries o fongs
- Infecció sistèmica per estafilococ meticil·lina-resistent
- Infecció activa del parènquima de l'òrgan a trasplantar

senten pneumònia, que s'evidencia mitjançant radiologia de tòrax, i un 10%, hemocultiu positiu. L'any 1993 es va establir a l'hospital de Sant Pau de Barcelona un protocol sistemàtic de tractament i profilaxi de la infecció bacteriana i micòtica en el donant d'òrgans. Els donants potencials amb infecció coneguda abans del diagnòstic de la mort i en tractament antibiòtic específic o empíric contra el germen causal van continuar durant el manteniment com a donant d'òrgans amb el mateix tractament, i aquells que no tenien infecció van ser tractats profilàcticament amb tractament antibiòtic d'ampli espectre. Immediatament després de la pèrdua de la funció troncoencefàlica del pacient, s'obtenien mostres per al cultiu microbiològic de les secrecions pulmonars, d'orina, de sang i dels continguts dels drenatges abans d'iniciar el tractament antibiòtic profilàctic. Durant l'extracció d'òrgans, s'obtenien mostres per al cultiu del pulmó d'aquells donants afectats de pneumònia o que contenien col·leccions lliures en la cavitat toràcica o abdominal. Després de l'extracció d'òrgans, totes les puntes dels catèters venosos centrals eren cultivades. Es va realitzar una estricta vigilància dels cultius en curs. Tots els receptors rebien tractament antibiòtic profilàctic durant tres dies després del trasplantament. En els casos de cultius positius en el donant (hemocultiu, cultiu pulmonar, punta de catèter o líquid cefaloraquídi), tots els receptors de qualsevol dels seus òrgans eren sotmesos a tractament específic antigermen causal durant 7-10 dies. En els casos de cultius positius de les secrecions bronquials o de l'orina, els receptors de pulmons i ronyons també rebien tractament específic antigermen causal, respectivament. En el període comprès entre 1994 i 1998, d'un total de 200 donants d'òrgans en mort encefàlica, es van obtenir 620 òrgans que es van trasplantar a 596 receptors i es van detectar cultius positius per fongs o bacteries en el 60% dels donants. A cap receptor es va constatar la transmissió del germen aïllat en el donant (dades no publicades). En la nostra experiència, amb un tractament antibiòtic adient en els donants i receptors, els òrgans procedents de donants amb infecció o colonització bacteriana o fúngica poden ser trasplantats amb èxit sense riscos addicionals de transmissió d'infecció o de disfunció de l'empelt en els receptors.

CRITERIS AMPLIATS D'ACCEPTACIÓ DE DONANTS D'ÒRGANS AMB INFECCIONS: L'EXPERIÈNCIA DEL NOSTRE GRUP

Hi ha una sèrie d'infeccions clínicament rellevants en els donants cadàvers d'òrgans que han deixat de ser considerades contraindicació abso-

luta per a la donació, com passa amb les meningitis i endocarditis bacterianes, la infecció per virus de l'hepatitis B i de l'hepatitis C, i la sífilis. L'acceptació d'aquests donants amb infeccions ha permès ampliar el nombre d'òrgans viables per a trasplantament.

MENINGITIS BACTERIANA

Els òrgans de donants morts per meningitis bacteriana han estat trasplantats amb èxit i sense transmissió d'infecció en els receptors, tal i com apuntava López-Navidad i altres en *Transplantation*, el 1997. A l'hospital de Sant Pau, de 1993 a 2004, hem tingut cinc donants morts per meningitis bacteriana (dos per *S. pneumoniae*, un per *N. meningitides*, un altre per *E. cloacae* i un altre més per *E. coli*). A partir d'aquests donants, es van realitzar 19 trasplantaments d'òrgans en 17 receptors (un de cor, sis de pulmó, quatre de fetge i vuit de ronyó). La durada del tractament antibiòtic en els cinc donants va oscil·lar entre un i sis dies abans de l'ex-

tracció dels òrgans. En els 17 receptors, es va realitzar tractament antibiòtic profilàctic posttrasplantament antigermen causal de la meningitis durant set a deu dies. En cap dels 17 receptors es va transmetre la infecció pel germen responsable de les meningitis en els donants respectius.

Tretze dels 17 receptors continuaven vius i amb empelts normofuncionals entre 10 i 24 mesos de seguiment. Quatre receptors van morir per causes no infeccioses.

ENDOCARDITIS BACTERIANA

La incidència de les complicacions neurològiques en pacients amb endocarditis bacteriana oscil·la entre el 20 i el 40%; entre aquestes complicacions, les més freqüents són els infarts i les hemorràgies intracranials, la taxa de mortalitat dels quals oscil·la entre un 50 i un 90%. A l'hospital de Sant Pau, en el període 2000-2003, la incidència d'endocarditis bacteriana en els donants en mort encefàlica va ser del 1,9%. El nostre grup ha estat pioner en l'àmbit mundial en el trasplantament d'òrgans de donants amb endocarditis bacteriana, tal i com indicaven Caballero i altres a *American Journal of Transplantation*, el 2005. Els cinc donants de la nostra sèrie presentaven endocarditis bacteriana definitiva, constatada per criteris anatomopatològics, amb localització mitral o aòrtica, causada per gèrmens grampositius. La funció i avaluació ecogràfica i macroscòpica de tots els òrgans trasplantats va ser normal.

A partir d'aquests donants, vam realitzar set trasplantaments de ronyó i tres de fetge en deu receptors. La durada del tractament antibiòtic en els

Amb un tractament antibiòtic adient en els donants i receptors, els òrgans procedents de donants amb infecció poden ser trasplantats amb èxit.

DONANTS D'ÒRGANS AMB INFECCIONS: CONSIDERACIONS

- Els paràmetres ideals d'acceptació d'òrgans per a trasplantament procedents de donants amb infeccions bacterianes (p. ex., meningitis, endocarditis) utilitzats pel nostre grup inclouen: funció, estructura i avaluació macroscòpica normals de l'òrgan, juntament amb l'absència d'abscessos. A més, el germen causal de la infecció ha de ser no virulent ni multiresistent.
- En la nostra opinió, no és necessari prolongar el tractament antibiòtic en el donant ni és obligatori que els hemocultius siguin negatius abans de procedir a l'extracció d'òrgans, la qual no ha de ser demorada i ha de ser programada com en la resta de donants. Durant l'extracció, hem de realitzar una exploració minuciosa de tots els òrgans tributaris de trasplantament i descartar la presència de metàstasis sèptiques sistèmiques que són infreqüents en aquests casos.
- Haurem d'aplicar a tots els receptors tractament antibiòtic antigermen causal de la infecció durant els set dies posteriors al trasplantament i realitzar un seguiment clínic: recompte i fórmula leucocitaris diaris, hemocultius si existeix febre i estudis radiològics de l'empelt (ecografia, RMN o TAC), els dies 1, 7 i 14 després del trasplantament.
- En la nostra experiència de 1993 a 2003 amb 29 trasplantaments d'òrgans procedents de deu donants morts per meningitis i endocarditis bacteriana, no es va produir la transmissió d'infeccions als receptors.

cinc donants va oscil·lar entre un i nou dies abans de l'extracció d'òrgans. Es va realitzar als deu receptors un tractament antibiòtic profilàctic antigermen causal de l'endocarditis d'un a deu dies de duració.

A cap dels deu receptors es va transmetre infecció pel germen responsable de les endocarditis en els donants respectius. Nou dels deu receptors continuaven amb vida i amb empelts normofuncionals entre 13 mesos i set anys de seguiment. En un dels receptors de ronyó, es va realitzar transplantectomia per trombosi de la vena renal de l'empelt, complicació que no va estar relacionada amb l'endocarditis del donant.

VIRUS DE L'HEPATITIS B

Els òrgans de donants amb infecció pel virus de l'hepatitis B (VHB), inclòs el fetge, poden ser considerats per a trasplantament en receptors infectats pel mateix virus i fins i tot en receptors VHB negatius que necessitin un trasplantament urgent per salvar la vida.

Més de l'1% dels donants potencials d'òrgans tenen una infecció activa per VHB, demostrada mitjançant la presència sèrica de l'antigen de

superfície del VHB (HBsAg) o dels anticossos IgM davant l'antigen core del VHB (IgM anti-HBcAg); i un 3-4% tenen una infecció passada per

VHB en països de baixa prevalença d'infecció per VHB, com EUA, i superior a un 10% en països amb prevalença més elevada, com Espanya. Els òrgans dels donants positius al HBsAg –exceptuant el fetge mateix– no sempre transmeten la infecció als receptors VHB negatius. La immunització prèvia del receptor i la presència

En la nostra experiència amb 29 trasplantaments d'òrgans procedents de deu donants morts per meningitis i endocarditis bacteriana, no hem observat la transmissió de la infecció als receptors.

d'anticossos antiantigen de superfície del VHB (anti-HBsAg) després d'immunitat natural o postvacunació redueix substancialment la possibilitat d'infecció per VHB. Els òrgans dels donants HBsAg-negatius/IgG anti-HBcAg-positius –un altre cop exceptuant el fetge mateix– molt rarament transmeten una infecció per VHB a receptors VHB negatius.

VIRUS DE L'HEPATITIS C

De la mateixa manera que en el cas de l'hepatitis B, els òrgans, inclòs el fetge, de donants amb infecció pel virus de l'hepatitis C (VHC) poden ser considerats per a trasplantament en receptors

Críteris ampliat d'acceptació de donants d'òrgans amb infeccions

Taula 2

- Meningitis bacteriana
- Endocarditis bacteriana
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Sífilis

infectats pel mateix virus, com també en receptors VHC negatius que necessitin un trasplantament urgent per salvar la vida.

Aproximadament el 5% dels donants potencials d'òrgans són positius pels anticossos anti-VHC, i la meitat d'ells són ARN-VHC positius segons la tècnica de PCR. La detecció d'anticossos anti-VHC en el donant no suposa la transmissió del VHC al receptor de manera indefectible. La conseqüència

de rebre un òrgan d'un donant positiu als anticossos IgG anti-VHC és la següent: en un 50% dels receptors es detectarà la presència d'IgG anti-VHC; en un 74% s'observarà la presència de ARN-VHC, i només un 35% dels receptors desenvoluparà malaltia hepàtica. La supervivència actuarial de l'empelt i del

pacient a curt i mig termini dels receptors de cor i ronyó que adquireixen la infecció per VHC amb el trasplantament és similar a l'observada en els receptors sense infecció per VHC.

El trasplantament de fetge de donants VHC positius a receptors VHC positius, en comparació amb el trasplantament de fetge de donants VHC negatius en receptors VHC positius, no incrementa la morbiditat o la mortalitat dels receptors i ofereix la mateixa supervivència de l'empelt i el pacient a curt i mig termini. De manera semblant, l'estatus del donant davant el VHC no modifica els resultats del trasplantament renal a curt i mig termini en els receptors VHC positius.

L'experiència a llarg termini amb ronyons de donants VHC positius en receptors VHC positius ha demostrat que la malaltia hepàtica i la supervivència de l'empelt i del pacient no són diferents amb respecte a aquelles que presenten els receptors VHC positius quan reben l'empelt de donants VHC negatius. Si els ronyons dels donants VHC positius fossin trasplantats als receptors RNA-VHC positius, l'aprofitament dels òrgans seria del 100%; el grau de transmissió, del 2,4%, i la incidència d'infecció *de novo*, del 0%. A

més, si es pogués establir el genotip del VHC en els donants VHC positius abans de realitzar el trasplantament, també es podrien seleccionar receptors amb el mateix genotip que el del donant, amb la qual cosa s'eliminarà la possibilitat de superinfecció, és a dir, la transmissió d'un VHC amb una seqüència genòmica diferent.

SÍFILIS

La incidència documentada de serologia luètica positiva en els donants d'òrgans és aproximadament del 0,15%. Els cadàvers amb serologia luètica positiva però sense evidència clínica de malaltia activa poden ser acceptats com a donants d'òrgans, tal i com van indicar Caballero i altres a Transplantation, el 1998. Han estat trasplantats amb èxit òrgans de cadàver amb serologia luètica positiva sense transmissió de la infecció en els receptors. Probablement, aquests fets estiguin relacionats amb la pèrdua d'infectivitat de *T. pallidum* quan es sotmet al fred, a la qual cosa s'ha d'afegir la addició d'antibiòtics amb propietats treponemicides als líquids de preservació d'òrgans.

És recomanable que sempre s'administri el tractament amb penicil·lina en el donant abans de l'extracció d'òrgans, així com el tractament profilàctic contra la sífilis en els receptors després del trasplantament. En la literatura només s'han comunicat tres casos de donants d'òrgans amb serologia luètica

positiva, a partir dels quals es van realitzar 11 trasplantaments (dos cors, dos pulmons, dos fetges i cinc ronyons), sense que s'hagi constatat la transmissió de la sífilis en els receptors.

El trasplantament d'òrgans amb hepatitis B o C, inclòs el fetge, està indicat en receptors amb les mateixes infeccions o que requereixin un trasplantament d'òrgan urgent per salvar la vida.

.....
Francisco Caballero i Antonio Lòpez-Navidad
 Servei d'Obtenció d'Òrgans i Teixits per a Trasplantament
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Donació d'òrgans i malalties neurodegeneratives

Aquest article presenta un resum del protocol de donació amb relació a les malalties neurodegeneratives proposat per la Coordinació de Trasplantaments, l'equip de neuròlegs experts en malalties neurodegeneratives i els equips implantadors de l'Hospital Vall d'Hebron.

INTRODUCCIÓ

Avui, la nostra societat es troba en un dilema entre la necessitat d'òrgans per a trasplantament, per una banda, i la seva escassetat, per l'altra. Gràcies als avenços mèdics, tècnics, quirúrgics i immunològics en els darrers anys, les indicacions de trasplantaments s'han anat ampliant, permetent donar una opció terapèutica a un gran nombre de malalts que abans no tenien aquesta alternativa. Això ha condicionat un creixement en les llistes d'espera d'alguns òrgans que supera amb escreix el nombre de donants reals. Conscients d'aquesta realitat i de les limitacions que representa, els equips mèdico-quirúrgics han anat ampliant els criteris de selecció de donants amb bons resultats. La reflexió que sorgeix després de més de vint anys de trasplantament és que no es pot desestimar cap recurs que pugui beneficiar els altres. L'objectiu és intentar garantir un marge de seguretat per tal d'evitar la transmissió de possibles malalties i assegurar la funció de l'empelt. De vegades aquest balanç per trobar l'equilibri no és fàcil, donat que el risc zero no existeix, però no hem d'oblidar que l'alternativa a aquesta opció pot resultar la mort en llista d'espera.

ELS DONANTS QUE MOREN PER UNA CAUSA NEUROLÒGICA

Són els candidats ideals per a la donació. Això es fa palès amb les malalties neurològiques agudes com les hemorràgies, els infarts cerebrals, els traumatismes cranioencefàlics, els tumors del sistema nerviós central (SNC), les anòxies, etc.

En la valoració del donant cal minimitzar el risc de transmissió de malalties.

Hi ha malalties, amb una incidència no desestimable, que probablement tindran un desenllaç fatal a l'hospital i en alguns casos ho faran en situació de mort encefàlica. Quan a la malaltia per prions, no hi cap dubte, pel que trobem en la literatura, que constitueix una contraindicació mèdica absoluta per a la donació. Hi ha, però, d'altres malalties neurodegeneratives (esclerosi lateral amiotròfica, malaltia de Parkinson, esclerosi múltiple, malaltia d'Alzheimer...) de les quals no disposem de dades en

relació al trasplantament d'òrgans i, per tant, no podem determinar amb seguretat la contraindicació per la donació.

Per tal de consensuar el protocol de donació amb relació a les malalties neurodegeneratives, es va proposar un pla de treball entre la Coordinació de Trasplantaments, l'equip de neuròlegs experts en malalties neurodegeneratives i els equips implantadors de l'Hospital

Vall d'Hebron, consistent en: 1) recerca bibliogràfica exhaustiva (cerca a Pubmed fins maig de 2005); 2) investigació d'existència d'altres protocols i 3) elaboració d'un informe sobre el risc de transmissió de malalties en la utilització d'òrgans de donants amb antecedents de diferents malalties neurodegeneratives.

MALALTIA D'ALZHEIMER

La malaltia d'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa caracteritzada per deteriorament cognitiu lentament progressiu amb afectació de memòria i altres funcions cognitives. Neuropatològicament, en el cervell s'observen, com a alteracions principals,

lesions intraneuronals anomenades feixos neurofibril·lars (formats principalment per dipòsits de proteïna tau anormalment fosforilada) i cúmuls extraneuronals de proteïna amiloide A β -42 (plaques senils o neurítiques).

L'etiologia de la malaltia d'Alzheimer no és encara completament coneguda. Actualment es considera que la lesió inicial seria el dipòsit de proteïna amiloide, que desencadenaria una "cascada" patològica amb fenòmens inflamatoris, oxidatius i excitotòxics que comportaria la mort neuronal i dèficit de neurotransmissors.

Menys del 5% dels casos de malaltia d'Alzheimer són d'origen genètic, amb herència autosòmica dominant, per mutacions a nivell dels gens de la proteïna precursora de l'amiloide (APP), la presenil·lina-1 o la presenil·lina-2. La gran majoria són esporàdics, encara que existeixen polimorfismes genètics (ApoE i altres menys determinants), que juntament amb l'envelliment i altres factors ambientals no coneguts augmentarien el risc de patir-la.

El diagnòstic de la malaltia es realitza exclusivament sobre la base de criteris clínics, sense que existeixi cap prova complementària que per ella sola permeti arribar al diagnòstic. Els criteris clínics que s'utilitzen són els NINCDS-ADRDA, que en centres amb experiència en el diagnòstic de demència tenen una sensibilitat del 90-98% i una especificitat del 81-92%.

Els donants que moren per una causa neurològica amb preservació dels altres òrgans son candidats ideals per a la donació.

POSSIBILITAT DE TRANSMISSIÓ DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER AMB LA DONACIÓ D'ÒRGANS

Les dades epidemiològiques i els coneixements actuals sobre la patogènia de la malaltia d'Alzheimer no mostren cap evidència de l'existència de risc de transmissió de la malaltia amb el trasplantament d'òrgans ni teixits.

Una cerca bibliogràfica àmplia i extensa no ha permès trobar cap cas clínic de malaltia d'Alzheimer atribuïda a trasplantament d'òrgans ni teixits, ni tampoc cap revisió ni referència sobre el tema. Tampoc existeixen sèries de pacients trasplantats en què es compari la incidència de malaltia d'Alzheimer o de demència respecte a la població general.

POSSIBILITAT DE TRANSMISSIÓ D'ALTRES DEMÈNCIES PER UN DIAGNÒSTIC CLÍNIC ERRONI DE MALALTIA D'ALZHEIMER

En sèries necròpsiques de validació dels criteris diagnòstics de malaltia d'Alzheimer, els diagnòstics alternatius més freqüents són de malaltia cerebrovascular i altres demències degeneratives (malaltia de Parkinson, demència per cossos de Lewy, demència frontotemporal, etc.), i excepcionalment malalties potencialment transmissibles com meningoencefalitis i malaltia de Creutzfeldt-Jakob. Les demències transmissibles de tipus infecciosos (neurosífilis, tuberculosi, micosis, herpes, etc.) són fàcilment diferenciables de la malaltia d'Alzheimer per la clínica i les alteracions de neuroimatge, estudis serològics i de LCR.

Les malalties priòniques, caracteritzades pel dipòsit cerebral de proteïna priònica, són transmissibles de forma experimental i hi ha casos documentats de transmissió entre humans (per empelts de duramènter, trasplantament de còrnies i tractament amb hormona de creixement obtinguda de cadàver). Les malalties priòniques poden ser d'origen genètic o adquirit, i comprenen la malaltia de Creutzfeldt-Jakob esporàdica (idiopàtica o iatrogènica) o here-

ditària, la nova variant de malaltia de Creutzfeldt-Jakob (relacionada amb l'encefalopatia espongiiforme bovina), i la malaltia de Gerstmann-Sträussler i l'insomni familiar fatal, ambdues de causa genètica. L'evolució ràpida (menor de 2 anys), els símptomes clínics típics d'atàxia-parkinsonisme-piramidalisme-mioclonies acompanyants de la demència, i les alteracions de l'EEG, ressonància magnètica i LCR (proteïna 14-3-3) permeten generalment diferenciar clarament les malalties priòniques de la malaltia d'Alzheimer.

Una cerca bibliogràfica no mostra referències que evidencin relació etiopatogènica entre les malalties priòniques i la malaltia d'Alzheimer, ja que encara que ambdues es caracteritzen pel dipòsit de proteïnes anòmales en forma d'amiloide, aquestes deriven de proteïnes precursoras diferents de localització genètica diferent.

S'han descrit 12 casos autòpsics d'associació de malaltia d'Alzheimer i malaltia de Creutzfeldt-Jakob. En 9 d'aquests casos la clínica va ser típica de Creutzfeldt-Jakob sense sospita diagnòstica de malaltia d'Alzheimer, però els 3 restants eren pacients amb clínica de malaltia d'Alzheimer de llarga evolució que en la fase final de la malaltia van desenvolupar un deteriorament clínic ràpidament progressiu.

MALALTIA DE PARKINSON

La malaltia de Parkinson és la segona causa més comuna de malaltia neurodegenerativa després de la malaltia d'Alzheimer. La seva prevalença augmenta amb l'edat (360 casos cada 100.000 persones). Es calcula que a Espanya hi ha 70.000 malalts que la pateixen. Es tracta d'una malaltia multifactorial caracteritzada per la degeneració progressiva de les neurones

de la substància negra, amb disminució en la producció de dopamina i, per tant, amb la conseqüent disminució de la transmissió nigrostriada.

Existeixen casos d'agregació familiar (susceptibilitat genètica) i causes ambientals, com

l'exposició a derivats de la gasolina, metalls i drogues anàlogues a la meperidina i dietes pobres en vitamina E i C. Tot i això, la característica central de la degeneració neuronal és l'agregació d'alfa sinucleïna. Les neurones supervivents poden mostrar inclusions citoplasmàtiques anomenades cossos de Lewy.

El diagnòstic és essencialment clínic: lenta aparició de manera asimètrica de tremolor de repòs, bradicinèsia, rigidesa, i alteració dels reflexos posturals.

La sensibilitat i especificitat del diagnòstic clínic fet per un neuròleg expert és elevada (al voltant del 95%).

La malaltia de Parkinson també afecta exclusivament el sistema nerviós central, la qual cosa fa impensable que

pugui ser transmesa a partir de donants afectats per aquesta malaltia, sigui quin sigui l'òrgan utilitzat. La recerca bibliogràfica tampoc ha permès trobar cap cas clínic de malaltia de Parkinson transmesa per trasplantament d'òrgans o teixits.

Cap de les malalties que simulen una malaltia de Parkinson, els anomenats parkinsonismes, és potencialment transmissible: demència cortico-basal, demència frontotemporal, parkinsonisme vascular, parkinsonisme farmacològic, paràlisi supranuclear progressiva, atròfia multisistèmica, etc.

Les dades sobre la patogènia de la malaltia d'Alzheimer no mostren evidència de risc de transmissió.

És impensable que la malaltia de Parkinson pugui ser transmesa a partir de donants afectats.

ESCLEROSI LATERAL AMIOTRÒFICA

L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) és una malaltia degenerativa del sistema nerviós central poc freqüent (prevalença 6-8 casos/100.000 persones), en la qual es produeix una mort progressiva i selectiva de les neurones motores corticals i les neurones dels nuclis motors del tronc cerebral i asta anterior de la medulla espinal, conjuntament amb la degeneració de la via piramidal.

L'etiologia és complexa. Un 5% dels casos són hereditaris. S'han detectat mutacions al gen de la superòxid dismutasa (SOD). Sembla existir una susceptibilitat genètica. Existeix una lesió selectiva de les motoneurons per una cadena complexa d'agressions (excitotoxines, disfunció mitocondrial, apoptosi, estrès oxidatiu...).

El diagnòstic de l'ELA és clínic i es tradueix en una pèrdua progressiva de força, atrofia muscular, fasciculacions i signes piramidals (espasticitat, hiperreflèxia, Babinski) amb combinació variable. Els estudis electromiogràfics ajuden a confirmar la malaltia.

La mitjana de supervivència acostuma a ser de 3 anys, amb un desenllaç fatal a conseqüència de la fallida dels músculs respiratoris.

L'ELA és una malaltia que afecta exclusivament el sistema nerviós central (motoneurona superior i inferior). Tot i la seva etiologia desconeguda, l'intent de transmissió de la malaltia a nivell experimental ha estat infructuós, per la qual cosa semblaria que la utilització d'aquests òrgans podria considerar-se de forma raonable.

ESCLEROSI MÚLTIPLE

L'esclerosi múltiple és una malaltia crònica de patogènia immunològica de caràcter inflamatori-degeneratiu que afecta al sistema nerviós central. La seva prevalença en el nostre país és d'aproximadament 70 casos per 100.000 habitants i és la segona causa de discapacitat en l'adult jove. La seva etiologia és desconeguda, encara que existeix un evident component genètic i factors ambientals no ben determinats. La teoria infecciosa, fonamentalment, es considera des de fa alguns anys. S'han descrit alguns models vírics d'encefalitis autoimmune experimental que semblen reproduir parcialment la malaltia en els humans. No obstant, tots el intents de transmetre la malaltia a través d'inoculacions de teixits han estat infructuosos. Tanmateix, han existit nombrosos intents de relacionar la presència de determinats virus (inclosos retrovirus) amb la malaltia. Aquestes associacions no s'han pogut reproduir a altres laboratoris i el coneixement general indica que no existeix un element víric definit relacionat amb la malaltia.

Per tant, si assumim que l'esclerosi múltiple no està causada per la presència activa d'un virus o un

altre agent infecciós, sinó per la resposta immunològica anormal del pacient, i si, a més a més, les alteracions patològiques de l'esclerosi múltiple queden restringides al sistema nerviós central, sembla que la utilització d'òrgans amb esclerosi múltiple pot ser raonablement segura.

A més, l'esclerosi múltiple, com a malaltia autoimmune, millora amb els tractaments immunosupressors que eviten el rebuig de l'òrgan trasplantat. Existeix un

cas de remissió de l'esclerosi múltiple en un pacient trasplantat de fetge.

Sembla que la utilització d'òrgans de pacients amb esclerosi múltiple pot ser raonablement segura.

.....
F. Purroy¹, T. Pont², F. Pujadas¹, X. Montalban¹, N. Masnou², P. Salamero², R. Deulofeu³

¹ Servei de Neurologia

² Direcció de Planificació i Avaluació de Trasplantaments Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

³ Organització Catalana de Trasplantaments, Barcelona

ANTECEDENTS

En les primeres fases del trasplantament renal, l'empelt s'exposa a certes lesions com la isquèmia-reperfusió (I/R), que predispesa a una evolució cap a nefropatia crònica i pèrdua de funció a llarg termini. La lesió renal postisquèmica sembla que és una conseqüència de la hipòxia tissular produïda per la interrupció del flux sanguini, però també del procés de reperfusió, que porta a una resposta inflammatòria activa. Les cèl·lules tubulars i endotelials danyades desencadenen aquest procés a través de l'alliberació de citocines que promouen la infiltració cel·lular de monòcits i macròfags, seguits de limfòcits T col·laboradors. Per tant, la isquèmia és susceptible d'iniciar una resposta immune.

HIPÒTESI

El factor de creixement d'hepatòcits (HGF) estimula la capacitat de regeneració renal com a resposta a la lesió gràcies als seus efectes mitogènics, morfològics, motogènics i antiapoptòtics. L'electrotransferència directa d'aquest gen podria accelerar la recuperació del ronyó després del dany induït per I/R.

OBJECTIUS

Avaluar si l'electrotransferència d'HGF humà (hHGF) ajuda a la recuperació de la funció i accelera la regeneració en un model de rates Sprague-Dawley sotmès a isquèmia calenta, considerant que el trasplantament permet la manipulació de l'òrgan *in vivo*.

MÈTODE

Després de construir un plasmidi d'hHGF ADN, es va dividir els animals en tres grups:

- Isq (45 minuts d'isquèmia calenta, sense tractament, $n = 8$).
- Isq + EPM (injecció d'hHGF al múscul, seguida d'electroporació, i tres dies després 45 minuts d'isquèmia calenta, $n = 8$).
- Isq + EPR (injecció d'hHGF a l'artèria renal, seguida d'electroporació, y tres dies després 45 minuts d'isquèmia calenta, $n = 11$).

Es va determinar el pes i la creatinina plasmàtica els dies 1, 3, 5 i 7 després de la isquèmia, als 7 dies es van processar els ronyons per l'anàlisi histològica i els estudis moleculars.

Les dades quantitatives van ser comparades per anàlisi de variància. Per avaluar les dades de seguiment, es va utilitzar ANOVA per a mesures repetitives. Per les dades histològiques, es va utilitzar la prova no paramètrica de Kruskal Wallis. Un valor de $p < 0,05$ es va considerar estadísticament signifi-

Acceleració de la recuperació del dany per isquèmia-reperfusió renal mitjançant electrotransferència directa del gen hHGF en el ronyó

ficatiu. Les dades es presenten com a mitjana \pm error estàndard de la mitjana.

RESULTATS

L'electrotransferència directa en el ronyó va demostrar ser més eficaç. Es va mesurar el nivell de proteïna d'hHGF en plasma, sense trobar-ne en el grup control. El grup EPR va mostrar un increment considerable dels nivells el dia 3 postelectroporació, que va arribar als nivells més alts el dia 6 i es va mantenir fins al final de l'estudi.

Les rates del grup Isq + EPR van arribar a una relació TFG-beta/HGF de rata en teixit significativament més baixa que els altres grups. Es va constatar també en aquest grup una recuperació ràpida de la funció renal, menys necrosi tubular i apoptosi, i una major regeneració i proliferació de les cèl·lules tubulars.

Per avaluar la resposta inflammatòria postisquèmica, es va realitzar ED-1, CD45RC i MPO. Els grups tractats amb hHGF van mostrar una resposta inflammatòria menor que el grup control.

CONCLUSIONS

- L'estudi demostraria l'efecte protector de la teràpia gènica amb HGF en la insuficiència renal aguda induïda per isquèmia calenta.
- L'electrotransferència directa d'hHGF en el ronyó ha evidenciat ser més eficient, tant des del punt de vista farmacocinètic com per la seva activitat terapèutica. Per aquest motiu, es proposa que l'electrotransferència d'hHGF en el ronyó podria ser un mètode terapèutic alternatiu en la pràctica del trasplantament renal.

.....
Gabriela Alperovich
 Laboratori de Nefrologia Experimental
 Departament de Medicina, Universitat de Barcelona

Mecanismes moleculars implicats en la nefrotoxicitat produïda per ciclosporina A (CsA) i FK506 en el túbul proximal renal

Les immunofilines són receptors intracel·lulars capaços d'unir immunosupressors no relacionats estructuralment, com ciclosporina A (CsA), FK506 i rapamicina. CsA és un polipeptid cíclic d'origen fúngic que s'uneix a ciclofilines (Cyp), mentre que FK506 i rapamicina s'uneixen a d'altres proteïnes receptores denominades *FK506-binding proteins* (FKBPs), de les quals la millor caracteritzada és la isoforma de 12 kDa FKBP12. Tant CsA com FK506, unides als seus respectius receptors, exerceixen el seu efecte immunosupressor mitjançant una diana comuna que és la calcineurina, una serina/treonina fosfatasa depenen de calci i de calmodulina. La unió del complex Cyp-CsA i FKBP12-FK506 a calcineurina inhibeix la seva activitat fosfatasa, impeding d'aquesta manera la defosforilació i posterior translocació nuclear del factor de transcripció NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*). Conseqüentment, l'activació transcripcional per NFAT dels gens que codifiquen per a IL-2 i d'altres citocines en el limfòcit T es veu compromesa, produint-se la immunosupressió.

HIPÒTESI I OBJECTIU

La identificació, per primera vegada, d'una proteïna específica del ronyó, la *kidney androgen regulated protein* (KAP), capaç d'interaccionar amb CypB i de protegir de la seva toxicitat, suggereix que KAP i CypB, com també d'altres proteïnes d'unio a CypA/CypB i FKBP12, encara no identificades en el ronyó, intervenen en vies de senyalització metabòlica importants per a la funció de les cèl·lules del túbul proximal renal. D'aquesta manera, la unió de CsA i FK506 als seus respectius receptors, de funció endògena desconeguda, produiria alteracions importants en aquestes vies, amb la consegüent pèrdua de funció i mort cel·lular. La identificació d'aquestes proteïnes i de les rutes en les quals intervenen, tant en el model humà com en el murí, serà fonamental per produir en un futur estratègies moleculars capaces de bloquejar la toxicitat d'aquests fàrmacs immunosupressors en el túbul renal. L'objectiu era la identificació de proteïnes capaces d'interaccionar amb CypA, CypB i FKBP12 en el ronyó humà i murí, mitjançant la posada a punt i posterior utilització d'assaigs de *pull-down* i doble híbrid en llevat.

MÈTODE

Per als experiments de *pull-down*, es van produir proteïnes de fusió entre la GST (*glutathione-S-transferase*) i les diferents immunofilines (CypA, CypB i FKBP12), tan humanes com de ratolí, en *Escherichia coli*. Primer

es van dissenyar encebadors específics de les proteïnes humanes i murines, amplificant la pauta oberta de lectura per RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*), i es van clonar els cDNA corresponents en vectors d'expressió bacterians que contenien seqüències específiques (*tags*) capaces d'unir-se a

resines. Aquestes proteïnes de fusió van ser incubades amb extractes proteics obtinguts a partir del ronyó humà i murí, i purificades usant una resina de glutatió sefarosa. El fluid corresponent va ser analitzat per SDS-PAGE (*Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis*), i les proteïnes específiques van ser seleccionades per la seva posterior identificació mitjançant espectrometria de masses, utilitzant la tècnica MALDI-TOF. Per a la tècnica de doble híbrid, es va utilitzar el sistema *MATCHMAKER Two-Hybrid System 3* de Clontech, que es basa en la capacitat de separar els activadors transcripcionals eucariòtics en dos dominis diferents, el domini d'unio a DNA (BD) i el d'activació transcripcional (AD). En aquest sistema es va cotransformar un fagèmid al qual se li havia clonat el gen d'interès i que contenia el BD de l'activador transcripcional GAL4 de llevat, amb un altre vector que contenia el domini d'activació de GAL4 unit a la biblioteca de ronyó de ratolí, a cèl·lules de llevat. Quan la proteïna esquer (qualsevol de les immunofilines) i alguna de les proteïnes de fusió de la llibreria interaccionen, el domini d'unio a DNA i el d'activació transcripcional es posen en contacte, activant la transcripció de quatre gens reportadors (HIS3, ADE2, LACZ, MEL1) i permetent la selecció en un medi lliure d'histidina, leucina, adenina i triptòfan d'aquells clons que expressen proteïnes capaces d'interaccionar amb la proteïna esquer.

RESULTATS

- Per assaigs de *pull-down* s'han aïllat en SDS PAGE electroforesi proteïnes que seran identificades per espectrometria de masses en la unitat de proteòmica de l'Institut de Recerca Vall d'Hebron, dirigida pel Dr. Francesc Canals.
- Mitjançant la tècnica de doble híbrid, s'han obtingut uns 215 clons positius que estan en procés de destriament i seqüenciació per a la identificació de proteïnes capaces d'interaccionar amb les ciclofilines.

Guillermo Suñé Rodríguez

Centre d'Investigacions en Bioquímica i Biologia Molecular
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Dia del donant

El passat dia primer de juny, dia del donant, novament es va celebrar un acte al Departament de Salut, presidit per la consellera de Salut, Marina Geli. Aquest any es va commemorar el 40è aniversari del primer trasplantament renal realitzat a l'Estat, que es va realitzar l'any 1965 a l'Hospital Clínic de Barcelona.

Partint d'aquest objectiu, l'acte va servir també per retre un homenatge als protagonistes d'aquell primer trasplantament. Així, els Drs. Antoni Caralps i Josep M. Gil-Vernet van explicar la seva experiència en la realització d'aquell trasplantament i van rebre, de mans de la consellera de Salut, el premi Sant Jordi. L'Hospital Clínic va rebre, a més a més, una placa commemorativa com a pioner del trasplantament renal a l'Estat.

En el mateix acte, l'Organització Catalana de Trasplantaments va presentar el seu nou logotip i tríptic. D'altra banda, també va presentar l'espot, de dos minuts de durada, que es va utilitzar per a una campanya de promoció de la donació, realitzada als cinemes del 27 de maig al 16 de juny d'enguany, gràcies a la col·laboració del Grup Balañà de cinemes. Per la presentació d'aquest espot, es va comptar amb la presència dels seus dos protagonistes: l'actriu Anna Diogene i el Dr. Josep M. Alcoverro.

Com és habitual, l'acte va comptar amb la presència de representants de les associacions de pacients trasplan-



La Dra. Deulofeu recull una placa commemorativa per als donants d'òrgans de Catalunya de mans de la consellera de Salut.

tats, que van tenir l'oportunitat de donar el seu testimoni. L'acte va concloure amb el lliurament d'una placa commemorativa als donants d'òrgans de Catalunya que va recollir la directora de l'Organització Catalana de Trasplantaments, Dra. Rosa Deulofeu.



Aspecte de l'acte celebrat el primer de juny al Departament de Salut amb motiu del dia del donant.

Segona edició del curs "Donants a cor aturat"

Els dies 16 i 17 de juny va tenir lloc la segona edició del curs "Donants a cor aturat", organitzat conjuntament per l'Organització Catalana de Trasplantaments i la Fundació Doctor Robert, de la Universitat Autònoma de Barcelona.

El curs "Donants a cor aturat" forma part del projecte CatAsístol, promogut i coordinat per l'Organització Catalana de Trasplantaments amb la finalitat d'augmentar el *pool* de donants d'òrgans i teixits a Catalunya mitjançant les tècniques d'extracció a cor aturat. Aquesta segona edició, en què van participar més de 80 alumnes, ha estat adreçada a professionals sanitaris relacionats amb l'obtenció d'òrgans i teixits, a professionals dels serveis d'emergències extrahospitalàries, així com a professionals d'altres disciplines de suport a la cadena del procés dona-

ció-trasplantament: mossos d'esquadra, policia local, jutges i metges forenses.

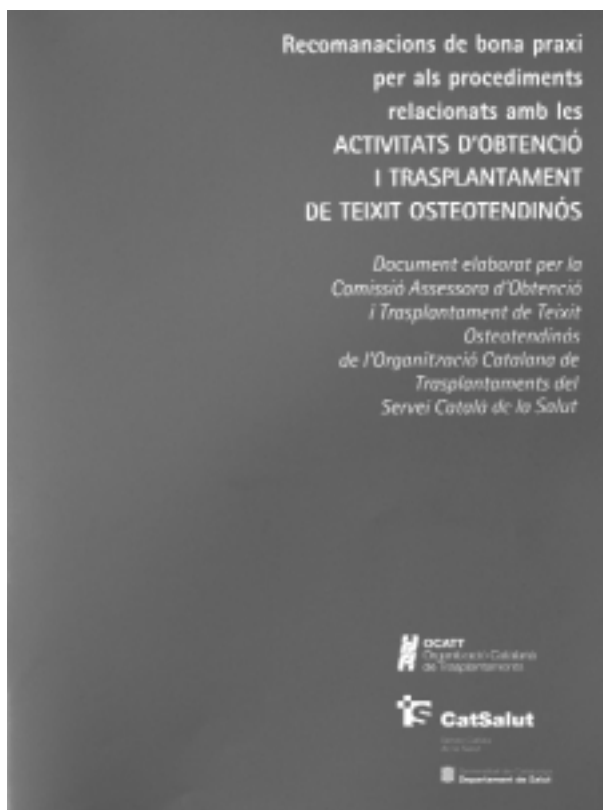
El programa del curs va recollir l'experiència de dos centres amb una activitat important en donació a cor aturat: l'Hospital Clínic San Carlos de Madrid i l'Hospital Clínic de Barcelona. Es van explicar els aspectes tècnics i pràctics amb relació al procés de donació a cor aturat i l'extracció dels òrgans, així com els resultats del trasplantament renal i hepàtic amb aquest tipus de donants. A més, es van dur a terme seminaris pràctics amb "simulacres". D'altra banda, es van abordar també els aspectes legals de la donació a cor aturat, així com els procediments operatius extrahospitalaris que cal activar en aquest tipus de donació, tant pel que fa a l'aspecte sanitari, amb els serveis d'emergència, com a l'aspecte no sanitari, amb l'activació dels serveis policials.

Convocatòria de beques i premis de la FCT-2006

Es recorda que fins al 30 d'octubre d'aquest any està obert el termini per participar en les convocatòries de beques i premis de 2006 atorgades per la Fundació Catalana de Trasplantament.

Es tracta de cinc beques a la investigació, amb una dotació de 13.823,28 € bruts cadascuna, i dels premis al millor article publicat sobre trasplantament i a la millor ponència sobre trasplantament, cadascun amb una dotació de 1.502,53 € bruts.

Els interessats poden sol·licitar més informació a les oficines de la FCT (c/ Muntaner, 292, 3r 2a, 08021 Barcelona; tel. 932 003 371) o bé a la seu de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (c/ del Carme, 47, 08001 Barcelona; tel. 934 120 598).



Recomanacions de bona praxi per als procediments relacionats amb l'obtenció i el trasplantament de teixit osteotendinós

Els membres de la Comissió Assessora d'Obtenció i Trasplantament de Teixit Osteotendinós de l'OCATT han elaborat un manual de bona praxi per a tots els procediments relacionats amb l'obtenció i el trasplantament d'aquest tipus de teixit. El manual, que ha estat publicat per CatSalut, està dirigit a tots els professionals involucrats en aquestes activitats, entre els quals ha tingut una excel·lent acceptació.

Els professionals que ho desitgin poden sol·licitar un exemplar del Manual a l'OCATT (c/ Mejia Lequerica, 1, Pavelló Helios, 3, 08028 Barcelona; tel. 934 906 250).

Comparació de l'activitat de donació i trasplantament 2003-2005 Dades acumulades interanualment fins a juny

	Període 7/03-6/04 n % ⁽¹⁾	Període 7/04-6/05 n %	Variació (%)
Negatives familiars ⁽¹⁾	64 18,4	68 17,9	-0,5
Negatives judicials ⁽²⁾	1 2,2	2 4,1	1,9
Donants vàlids	238	270	13,4
Trasplantaments			
Trasplantaments Renals	430	494	14,9
Trasplantaments Hepàtics	209	229	9,6
Trasplantaments Cardíacs	51	55	7,8
Trasplantaments Pulmonars	26	30	15,4
Trasplantaments Pancreàtics	14	27	92,9

⁽¹⁾ El percentatge està calculat sobre el total d'entrevistes familiars realitzades en el període.

⁽²⁾ El percentatge està calculat sobre el total de donants judicials del període.

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

DIRECCIÓ: Carles Margarit i Rosa Deulofeu

COMITÈ DE REDACCIÓ: Ramón Charco, Maria Jesús Félix, Carles Margarit i Rosa Deulofeu

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, Maria Antonia Viedma i Jordi Vilardell

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

ASSESSORAMENT LINGÜÍSTIC: Mònica Nogueraol

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.: 932 003 371 Fax: 932 004 845
web:www.fctransplant.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.