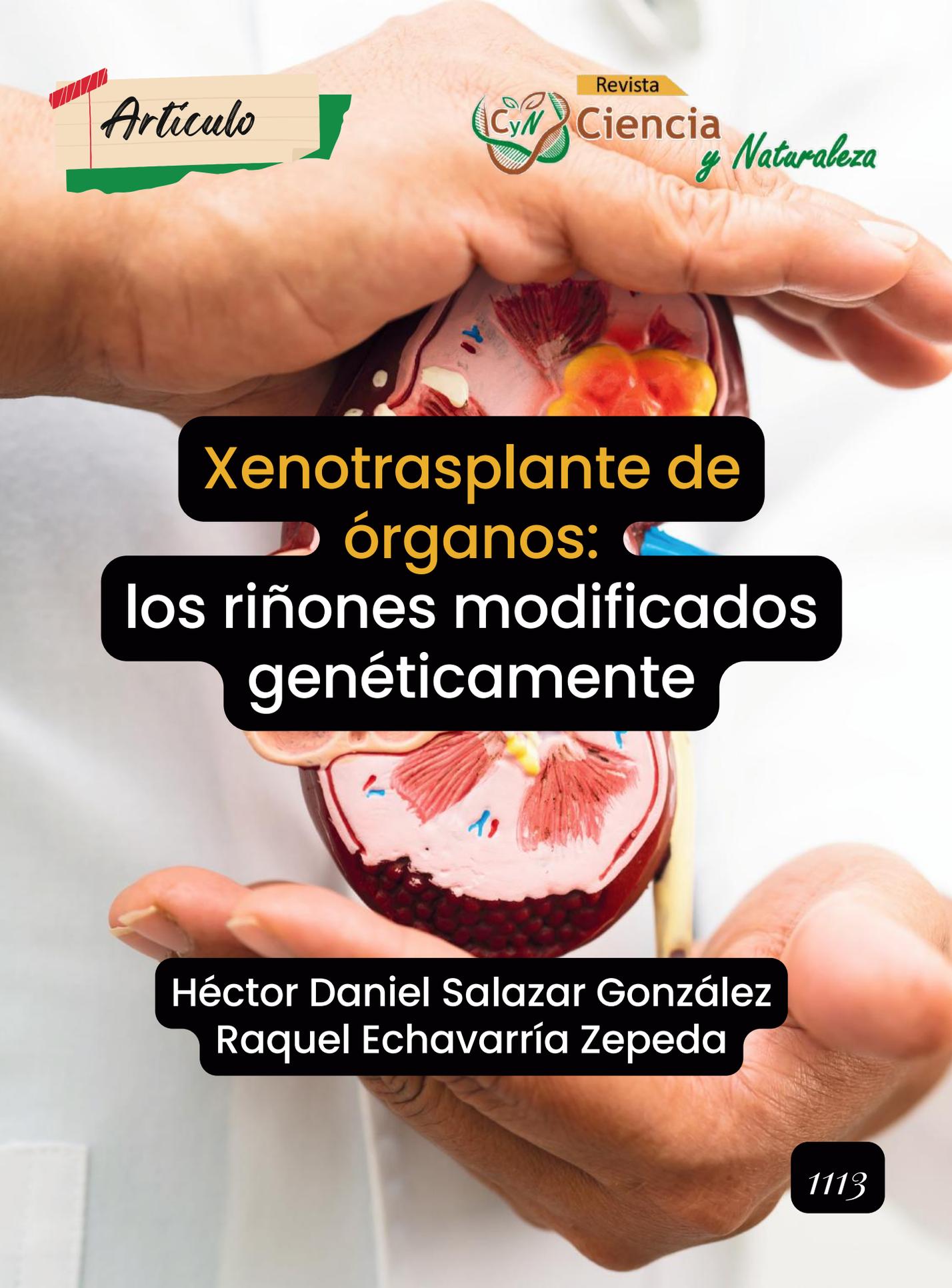


Artículo



Revista

Ciencia  
y Naturaleza



# Xenotrasplante de órganos: los riñones modificados genéticamente

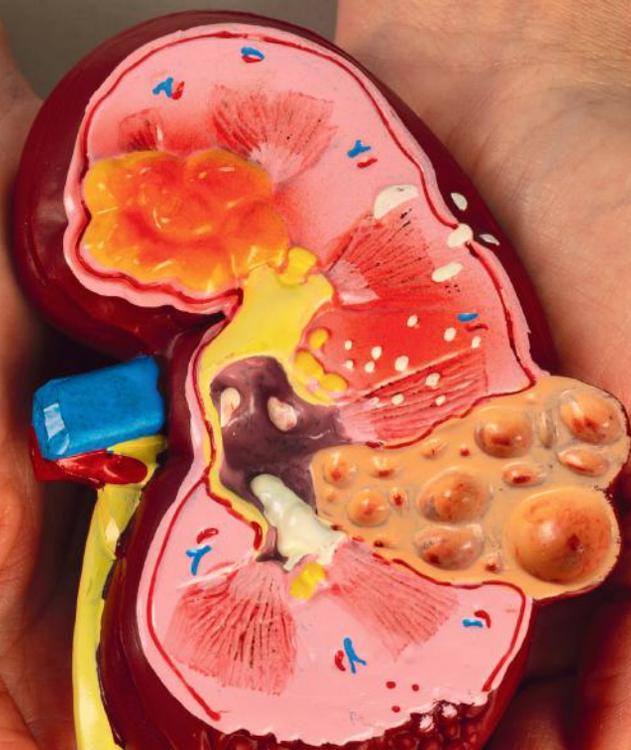
Héctor Daniel Salazar González  
Raquel Echavarría Zepeda

Artículo

# Xenotrasplante de órganos: los riñones modificados genéticamente

**Cómo citar este artículo:** Salazar-González HD, Echavarría-Zepeda R. 2024. Xenotrasplante de órganos: los riñones modificados genéticamente. Revista Ciencia y Naturaleza (1113).



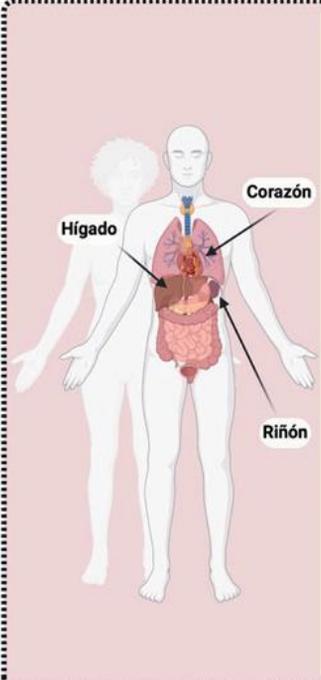


L

as enfermedades del corazón, la diabetes, los padecimientos del hígado y la insuficiencia renal son algunas de las principales causas de discapacidad y muerte en México. El trasplante es la única opción de tratamiento para muchas de las personas que sufren de estas enfermedades cuando sus órganos fallan y ya no se pueden reparar (Figura 1). El Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) informa que al mes de enero de 2024 existen 20,056 mexicanos registrados en espera de un trasplante.



Los órganos con mayor demanda son los riñones (16,374 personas), seguidos por el hígado (208 personas) y el corazón (29 personas). Actualmente, no hay órganos suficientes para cumplir con la alta demanda y esto representa un gran reto.

	Órgano	Función	¿Qué los daña?
	 Riñón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Filtran y limpian la sangre</li> <li>• Eliminan el exceso de agua (orina)</li> <li>• Mantienen el equilibrio de sustancias químicas (sodio, potasio y calcio)</li> <li>• Regulan la presión arterial</li> <li>• Ayudan a producir glóbulos rojos que transportan oxígeno en la sangre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> <li>• Presión alta</li> <li>• Enfermedades cardíacas</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Enfermedades hereditarias</li> <li>• Edad avanzada</li> </ul>
	 Hígado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participa en el metabolismo</li> <li>• Ayuda a la digestión de las grasas</li> <li>• Produce proteínas y colesterol</li> <li>• Elimina toxinas</li> <li>• Almacena vitaminas y minerales</li> <li>• Regula la coagulación de la sangre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus</li> <li>• Consumo de alcohol</li> <li>• Colesterol alto</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Enfermedades hereditarias</li> </ul>
	 Corazón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bombea sangre a todas las partes del cuerpo</li> <li>• Ayuda a que el oxígeno y los nutrientes lleguen a todo el cuerpo</li> <li>• Ayudan a eliminar el dióxido de carbono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión alta</li> <li>• Fumar</li> <li>• Colesterol alto</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Sobrepeso y obesidad</li> <li>• Falta de actividad física</li> <li>• Consumo de alcohol</li> <li>• Enfermedades hereditarias</li> </ul>

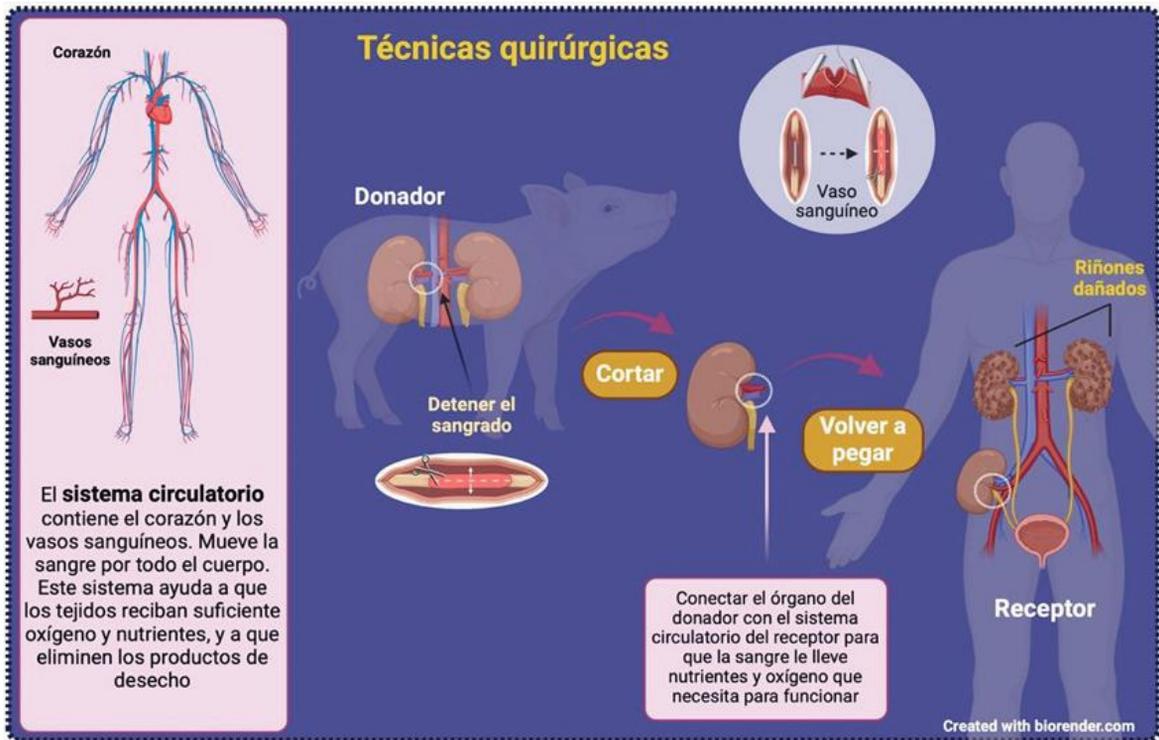
**Figura 1. Principales órganos trasplantados.** El riñón, el hígado y el corazón tienen funciones esenciales para la vida de los seres humanos. El trasplante es el mejor tratamiento para enfermedades crónico-degenerativas en etapas avanzadas.

El **xenotrasplante**, del griego xeno que significa "extraño, extranjero", se define como un proceso que involucra el trasplante, infusión o implantación de células, tejidos u órganos vivos de una fuente animal (no humana) en un receptor humano. El xenotrasplante podría ser una alternativa para aumentar la oferta de órganos, tejidos y células. Sin embargo, aún se deben resolver barreras éticas, inmunológicas y fisiológicas, así como reducir el riesgo de enfermedades transmitidas tras un trasplante de origen animal o zoonosis.



## Los inicios del xenotrasplante

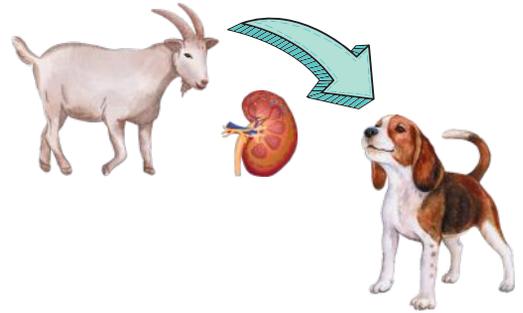
Desde principios del siglo XX, se ha intentado trasplantar órganos animales a seres humanos. Sin embargo, fue hasta 1961 cuando el inmunólogo Peter Gorer propuso el término xenotrasplante para referirse a los trasplantes realizados entre un donador y un receptor pertenecientes a dos especies distintas. Los xenotrasplantes de órganos sólidos como el riñón, el corazón y el hígado se iniciaron tarde en comparación con los de sangre, hueso y piel, porque tomó tiempo desarrollar técnicas que permitieran controlar el sangrado que ocurre al cortar el órgano y restaurar la circulación de la sangre después del trasplante (Figura 2).



**Figura 2. Los trasplantes requieren técnicas refinadas de cirugía.** El desarrollo y perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas que permiten cortar y pegar órganos entre individuos es crucial para los trasplantes.

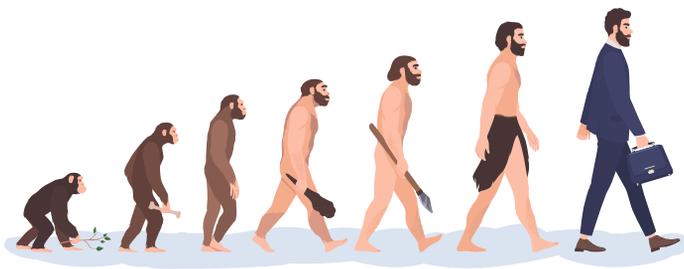


Entre los pioneros del xenotrasplante se encuentra Emerich Ullmann, un cirujano vienés que en 1902 mostró un injerto de riñón de cabra funcional en un perro en la sala de conferencias de la Sociedad de Médicos de Viena.



Otros cirujanos importantes fueron Alexis Carrel, Charles Guthrie y Mathieu Jaboulay. Carrel y Guthrie perfeccionaron los métodos de cierre y unión de vasos sanguíneos e hicieron el primer trasplante de corazón en un perro. Por su parte, Jaboulay realizó los primeros dos trasplantes de riñones en humanos, utilizando un cerdo y una cabra como donadores. Durante dos décadas se llevaron a cabo muchos xenotrasplantes, pero todos ellos invariablemente fracasaban. Esto llevó a los cirujanos a dejar de realizarlos.

En la comunidad médica comenzó a volverse evidente que la distancia filogenética determinada por el origen y el desarrollo evolutivo de las especies entre el donador y el receptor tenía consecuencias inmunológicas importantes que afectaban la supervivencia del injerto.



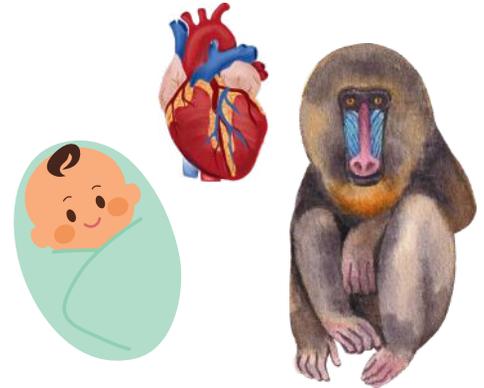
Es por esto que en la década de 1960, cuando se renovó el interés por el xenotrasplante, se realizaron varios ensayos que involucraron órganos de primates no humanos quienes, comparado a otras especies, están filogenéticamente más cerca de nosotros. Sin embargo, las preocupaciones éticas, el alto riesgo de transmisión de infecciones entre primates y humanos, las dificultades en la reproducción y las diferencias en el tamaño de los órganos hacen que los primates no sean la mejor opción para el xenotrasplante en humanos.



## *La historia de la bebé Fae y sus implicaciones éticas*

El 14 de octubre de 1984 nació Stephanie Fae Beauclair con una enfermedad del corazón hereditaria que causa la muerte dentro de las primeras semanas de vida. La única alternativa para poder sobrevivir era conseguir un corazón nuevo. El doctor Leonard L. Bailey del Centro Médico Universitario Loma Linda en Estados Unidos, le ofreció a la madre de Fae trasplantarle a su hija el corazón de un primate no humano para intentar prolongar su vida en lo que conseguían un órgano humano.

Bailey escogió un corazón de mandril porque era un primate que no se encontraba en peligro de extinción, era fácil de conseguir y tenía un gran parecido genético con el ser humano. El trasplante inicialmente fue un éxito y la bebé vivió veintiún días con un corazón de mandril latiendo en su pecho.



Las historias de xenotrasplante como la de la bebé Fae generan muchas preguntas éticas y legales. ¿Se debe permitir a los padres que ofrezcan voluntariamente a sus hijos para practicar procedimientos médicos experimentales? Algunos grupos religiosos y tradiciones filosóficas han cuestionado la moralidad y la ética de compartir órganos entre especies.



Además de los debates filosóficos, ¿qué pasa cuando hay un aspecto económico que no puede ser ignorado? La madre de Fae no tenía seguro médico, por lo que no podía pagar el procedimiento de trasplante de corazón. Aceptar el corazón del mandril de forma gratuita era su única opción para salvar a Fae.



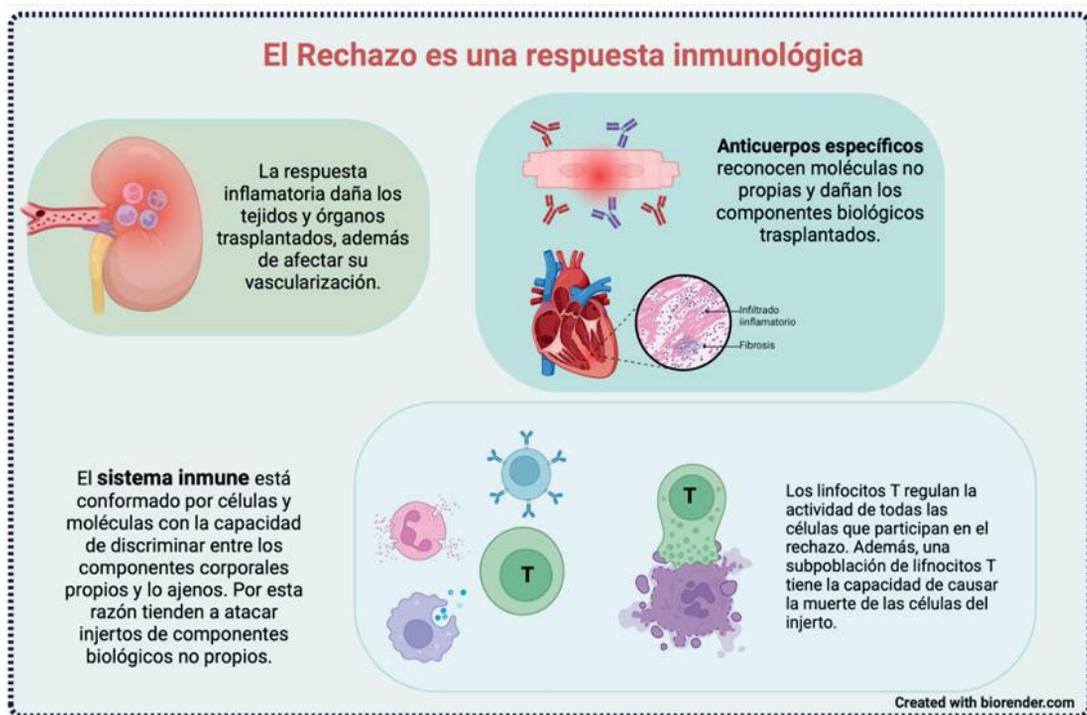
Tras la muerte de Fae, varias asociaciones médicas criticaron a Bailey y todo el procedimiento estuvo sujeto a un amplio debate ético y legal. Parece bastante fácil criticar el resultado del xenotrasplante cuando este no funciona, pero se cree que la atención que generó abrió el camino para que Bailey pudiera realizar el primer trasplante de corazón infantil exitoso un año después.

## *Rechazo inmunológico en el xenotrasplante*

Alexis Carrel fue un biomédico francés ganador del premio Nobel. Carrel llegó a perfeccionar tanto su técnica quirúrgica que alcanzó a comprender que el éxito del trasplante estaba limitado por un problema que no podía resolverse únicamente con cirugía. Al experimentar con todo tipo de órganos y partes del cuerpo, Carrel observó que los trasplantes solo podían sobrevivir y funcionar por un periodo de tiempo corto y solo si estos eran trasplantados dentro del mismo animal (autoinjertos). Si hacía lo mismo, pero entre diferentes animales de la misma especie (aloinjertos) o diferentes especies (xenoinjertos), el órgano o tejido moría inevitablemente. Carrel concluyó que los tejidos vivos deben poseer cierta individualidad biológica, reconociendo así el concepto del rechazo de los injertos. ¿Cuál es la razón por la que los individuos trasplantados rechazan órganos y tejidos provenientes de otros organismos? La respuesta es el sistema inmunológico.

Este sistema ha evolucionado para defendernos contra infecciones y se basa en la discriminación molecular entre lo propio y lo ajeno (Figura 3). Los injertos que provienen de un donador genéticamente distinto al receptor son reconocidos como componentes corporales no propios y son rechazados por los mecanismos de protección inmunológica.





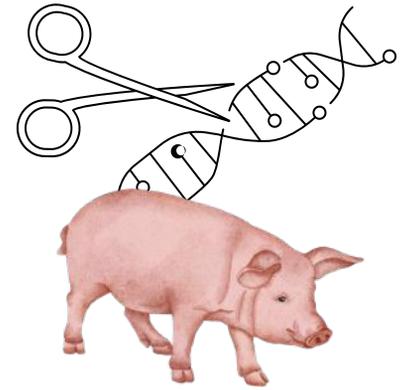
**Figura 3. El rechazo de órganos trasplantados es consecuencia de las acciones del sistema inmune.** El sistema inmune distingue lo propio de lo ajeno y ejecuta acciones de rechazo al identificar componentes biológicos extraños.

Diversos componentes celulares y moleculares participan en la respuesta inmune al rechazo. Una fuerte respuesta inflamatoria contra el injerto es activada prácticamente desde el momento de la intervención quirúrgica. Días después, se producen anticuerpos de alta especificidad contra los componentes que el organismo ha identificado como distintos. Al centro de los múltiples mecanismos de defensa que se activan en contra del órgano trasplantado se encuentran los linfocitos T. Los linfocitos T son glóbulos blancos que orquestan las acciones del sistema inmune. En el caso del rechazo, los linfocitos T modulan la inflamación, activan la producción de anticuerpos e incluso causan la ruptura de las células trasplantadas. Por eso, el progreso y el refinamiento de la medicina del trasplante requiere considerar al sistema inmune como un factor crucial para el éxito de cualquier intervención.



## *Modificación genética de órganos de cerdo para xenotrasplantes*

Los cerdos son una fuente potencial de órganos para trasplante porque su fisiología es similar a la de los seres humanos, su crianza es económica, se reproducen rápidamente, producen camadas numerosas y son fáciles de mantener en condiciones libres de patógenos. A pesar de esto, la viabilidad del xenotrasplante de cerdos a humanos se ha cuestionado porque la evidencia experimental del siglo pasado no arroja ejemplos exitosos de xenoinjertos en humanos.

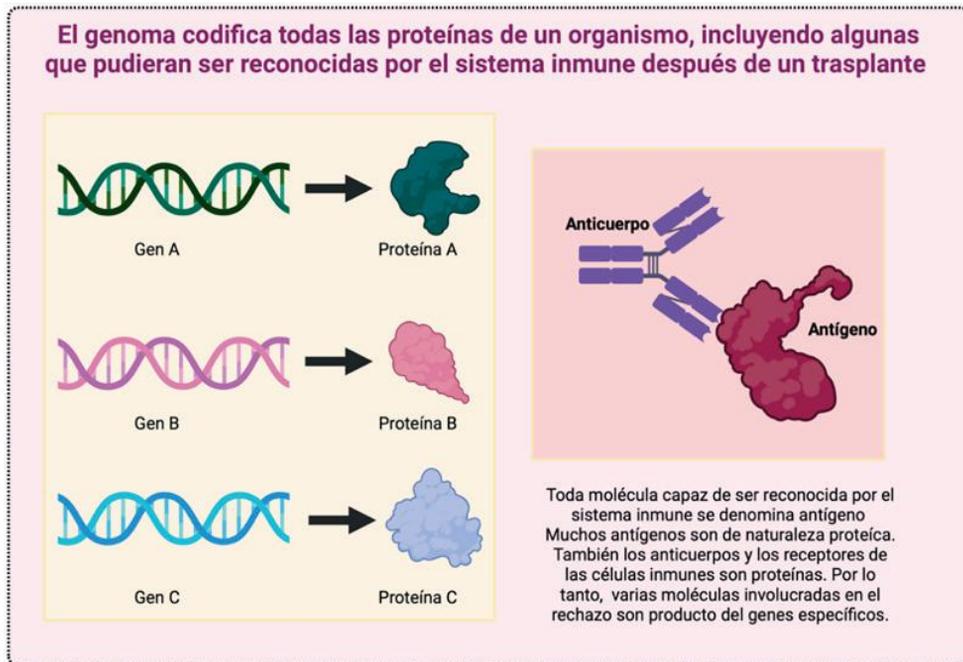


El genoma es la secuencia total de ADN que posee un organismo dentro de sus células y contiene la información necesaria para que ese ser vivo pueda crecer y desarrollarse. Cada especie tiene un genoma particular y, en consecuencia, produce distintas moléculas, células, tejidos y órganos.

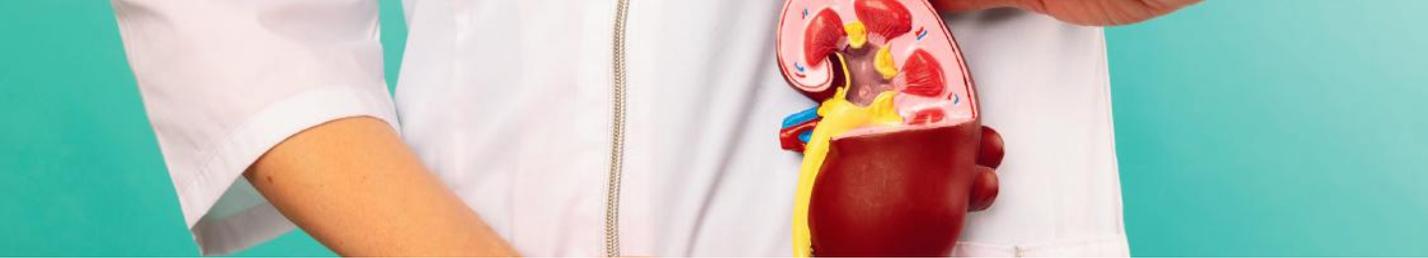
A pesar de la asombrosa similitud entre los genomas del humano, el cerdo y otros primates, son las pequeñas diferencias a nivel de secuencias del ADN las que producen la complejidad anatómica, fisiológica e inmunológica que dificulta los xenotrasplantes. Toda molécula con la capacidad de activar la producción de anticuerpos se denomina antígeno y cada antígeno es producto directo o indirecto de algún gen.



En años recientes, los científicos han desarrollado un conjunto de tecnologías que les permiten modificar el ADN. Esto se conoce como edición del genoma y brinda grandes oportunidades para mejorar el éxito del xenotrasplante. Si los humanos alteráramos los genes de los órganos a trasplantar, podemos modificar las moléculas reconocidas y rechazadas por el sistema inmune. Al modificar genéticamente a los cerdos donadores, se pueden obtener órganos que sean más fáciles de aceptar en los receptores humanos y disminuir la transmisión de infecciones entre especies (Figura 4). Aunque existen varias estrategias para modificar las secuencias de ADN, CRISPR-Cas9 es una de las principales herramientas de ingeniería genómica que está acelerando el desarrollo de modificaciones genéticas en cerdo.



**Figura 4. Las moléculas involucradas en el rechazo y la tolerancia de órganos trasplantados son productos del genoma.** La información necesaria para producir proteínas se encuentra codificada en segmentos específicos de ADN (genes). Algunos antígenos son proteínas reconocidas por el sistema inmune.



La palabra CRISPR proviene de su nombre en inglés *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, que significa “Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente interespaciadas”. Cas9 es una nucleasa que en inglés se llama CRISPR-associated system, que se traduce como “Sistema asociado a CRISPR”.

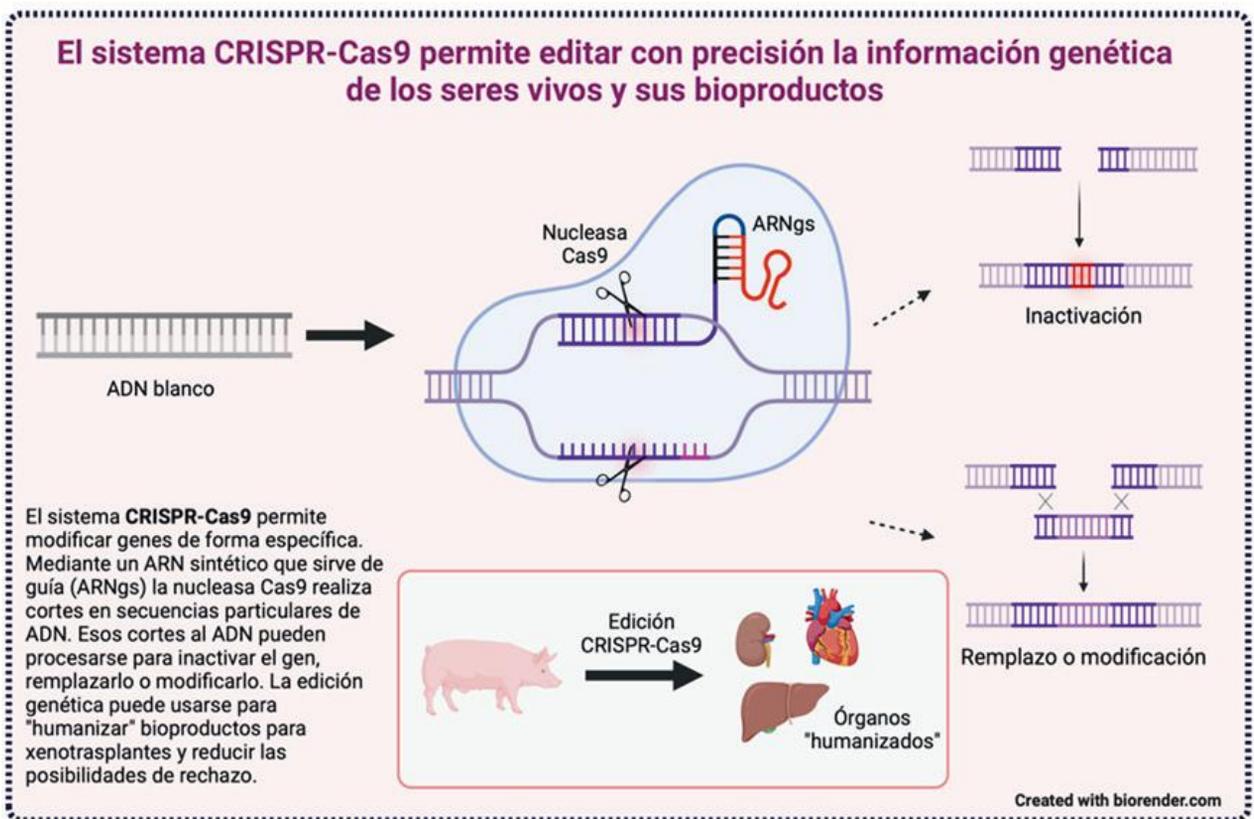


El descubrimiento del sistema inmune adaptativo microbiano CRISPR-Cas y su desarrollo en una herramienta de edición del genoma fue posible gracias al trabajo de científicos de todo el mundo. En 1993, Francisco Mojica de la Universidad de Alicante, en España, fue el primero en caracterizar a CRISPR e intuyó que se trataba de un sistema inmune adaptativo por la presencia de secuencias de fragmentos que coincidían con los genomas de virus que infectan a las bacterias, llamados bacteriófagos. Fue hasta 2005 cuando Alexander Bolotin, del Instituto Nacional Francés de Investigación Agrícola, encontró que CRISPR contenía genes novedosos, incluido uno que codificaba una proteína grande que ahora se conoce como Cas9 y tiene actividad de nucleasa, lo que significa que puede cortar la doble hélice del ADN. En 2010, Sylvain Moineau de la Universidad de Laval, en Quebec, y sus colegas demostraron que CRISPR-Cas9 hace los cortes en posiciones precisas de la secuencia de ADN.

En 2013, Feng Zhang del Institute Broad de MIT y Harvard, fue el primero en adaptar con éxito a CRISPR-Cas9 para la edición del genoma en células humanas y de ratón. Finalmente fue el trabajo de Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, ganadoras del premio Nobel de Química en 2020, que permitió comprender la función de todos los componentes del sistema CRISPR-Cas9 y sus aplicaciones cuando se programa para cortar ADN en sitios específicos.



El sistema CRISPR-Cas9 tiene el potencial de modificar el genoma de prácticamente cualquier célula (Figura 5). En su forma más simple, el sistema CRISPR tiene dos componentes que le ayudan a localizar y cortar su secuencia objetivo: la nucleasa Cas9 de *Streptococcus pyogenes*, y un ARN guía sintético (ARNgs) conformado por una cadena corta de nucleótidos que son complementarios a la secuencia del ADN blanco que se pretende modificar. Tras el corte, la ruptura del ADN se repara y es ahí donde se pueden introducir pequeños cambios en los nucleótidos que permiten la modificación de genes específicos.

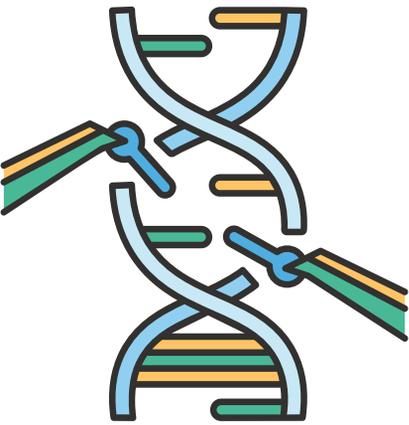


**Figura 5. CRISPR-Cas9 es una herramienta para modificar genéticamente órganos destinados al trasplante.** La edición del genoma con el sistema CRISPR/Cas9 permite modificar con precisión las moléculas que componen a los seres vivos.



## *Riesgos de zoonosis*

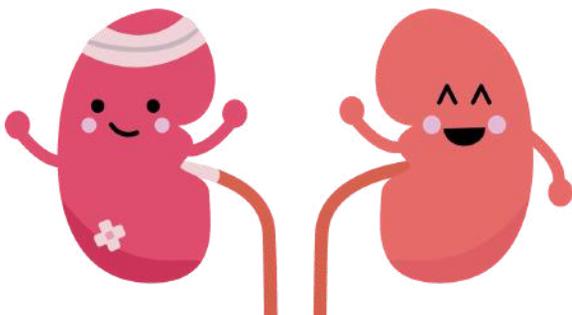
La zoonosis es la transmisión de enfermedades a los humanos mediante un trasplante de origen animal. En la década de 1990, las preocupaciones sobre la posible transferencia de retrovirus porcinos a receptores de xenotrasplantes limitaron la ejecución de estos procedimientos, a pesar de que la transmisión no se había demostrado en modelos experimentales.

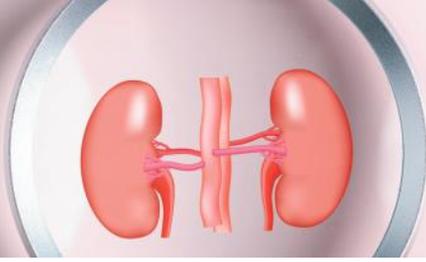


Recientemente, se editaron simultáneamente más de sesenta genes que codifican retrovirus endógenos porcinos, produciendo células de riñón de cerdo modificadas por ingeniería genética que fueron casi mil veces menos infecciosas que las células no modificadas. Esta hazaña y otras similares ayudarán a generar confianza en que se pueden realizar múltiples modificaciones en los cerdos y sus órganos que pueden impactar de forma positiva al xenotrasplante.

## *¿Cuál es la situación actual?*

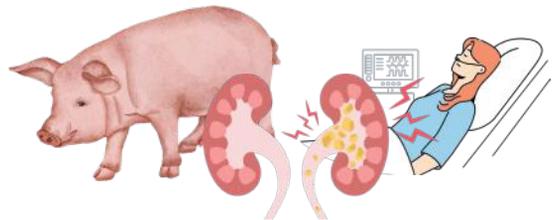
En 2022, el programa de xenotrasplantes de la Universidad de Alabama en Birmingham, Estados Unidos, bajo la dirección del médico Jayme Locke, publicó los resultados de la primera experiencia de xenotrasplante de grado clínico utilizando el modelo Parsons, nombrado en honor al donante de órganos Jim Parsons, cuya familia permitió que fuera parte del primer trasplante de xenoinjerto de riñón de cerdo tras sufrir muerte cerebral.



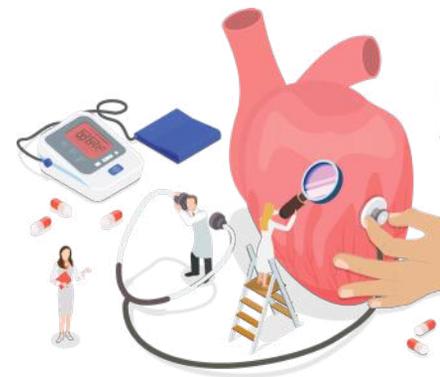


Este modelo permite evaluar los riesgos específicos del xenotrasplante (rechazo, complicaciones de la cirugía y transmisión de enfermedades) en donadores con muerte cerebral, con la idea de que en el futuro se puedan realizar estudios más seguros en pacientes vivos. El equipo de Locke ha logrado trasplantar con éxito riñones de cerdo con diez modificaciones genéticas específicas a un receptor con muerte cerebral. En 2023, cirujanos bajo la dirección de Robert Montgomery de NYU Langone Health en Nueva York, Estados Unidos, trasplantaron un riñón de cerdo modificado genéticamente que continuó funcionando después de 32 días en un hombre con muerte cerebral. Esto representa el período más largo en el que un riñón de cerdo editado genéticamente ha funcionado en un ser humano. En este caso, el riñón de cerdo tiene sólo una modificación: la eliminación del gen que codifica la molécula conocida como alfa-gal, responsable de un rechazo rápido de órganos de cerdo por parte de humanos.

Los ejemplos descritos anteriormente indican que los próximos años serán muy prometedores para el campo del xenotrasplante, aunque aún falta trabajar para evitar el rechazo de los injertos y las zoonosis, que se cree son las principales causas de falla de los órganos modificados. Esto beneficiará no solo los estudios básicos de los mecanismos del rechazo inmune, sino también los procedimientos actuales de trasplante de humano a humano.



Previamente, en NYU Langone el médico Nader Moazami había realizado dos xenotrasplantes de corazón a donantes recientemente fallecidos y mantenidos con asistencia respiratoria entre junio y julio de 2022. Los corazones funcionaron normalmente por tres días, no se observaron signos de rechazo y no se detectó presencia de infecciones.





Dada la continua escasez de órganos humanos para trasplante, el regreso del xenotrasplante, en combinación con el desarrollo de las técnicas de edición del genoma es alentador.



En México, muchos grupos de investigación, incluido el nuestro, trabajamos en el área de enfermedad renal y trasplante, buscando blancos terapéuticos que ayuden a disminuir el rechazo de los injertos y planteando proyectos que involucren el uso del cerdo como un modelo animal que ayude a trasladar a los pacientes el conocimiento que generamos en el laboratorio. Sin embargo, aún falta mucho por hacer en materia de investigación y reglamentación de los xenotrasplantes de órganos sólidos como lo es el riñón.

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Trasplantes se enfoca principalmente en los trasplantes entre seres humanos, por lo que a futuro será necesario ampliar los conceptos de quiénes pueden ser donadores de órganos y qué características deben cumplir los mismos considerando los principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no daño y justicia. La modificación genética de órganos debe considerar la seguridad de los pacientes y el respecto al derecho de los animales, limitando su estrés, dolor y sufrimiento.





## Retos y Recomendaciones

Aunque el trasplante es el tratamiento estándar para la enfermedad renal terminal, cada año la mayoría de las personas que se encuentran en la lista de espera no alcanzan a recibir un riñón. Además, aunque el trasplante mejora la calidad de vida, éste no es una cura definitiva y se corre riesgo de perder el órgano recibido.



Por eso es vital la prevención de los principales factores de riesgo de padecer enfermedad renal: diabetes, hipertensión arterial, obesidad y síndrome metabólico. Si estás leyendo esto, recuerda lo importantes que son tus riñones y trata de hacer pequeñas acciones todos los días para cuidar de tu salud. 🍀

“El verdadero viaje de descubrimiento no consiste en buscar nuevos paisajes, sino en tener nuevos ojos.”

-Marcel Proust

### Conceptos

**ADN:** es el ácido desoxirribonucleico. Contiene las instrucciones genéticas necesarias para el desarrollo y funcionamiento de los organismos vivos e incluso algunos virus.

**ARN:** ácido ribonucleico. Son ácidos nucleicos que tienen muchas funciones importantes en las células y pueden ser el material genético de algunos virus.

**Trasplante:** procedimiento que permite reemplazar un órgano (suele estar dañado) con otro (suele estar sano)



## Para Consulta

-  Morán-Zafrilla S, Marqués MM, Bayón Y. 2022. Modificación genética en cerdos destinados a xenotrasplante. *Ambiociencias* (20): 33–44.
-  Aragón J, Bermúdez RM, Montañez C. 2020. Premio Nobel 2020 a la tijera molecular: CRISPR/Cas9. *Avance y Perspectiva* 6(3). [\[Link\]](#)
-  Saavedra D. 2022. Xenotrasplantes, una opción mientras llega un órgano humano. *Gaceta UNAM* 5264: 7. [\[Link\]](#)

Crédito de imágenes en orden de aparición: sasirin pamai (Getty Images, GI), vm (Getty Images Signature, GIS), scotth23 (pixabay, pi), sturti (GIS), pixelshot, baddesigner, christana, siluetstrip, Canva Creative Studio, goodstudio, manassanant pamai (GI), NicheWatercolor, otomedream, paintinf tools, irasutoya, blue (GIS), sensvector, Alphavector, anatoliy\_gleb (GI), unomat (GI), bhumpayak, mspoint, SCIENCE PHOTO, VectorBum, photograohereddie (GIS), Infante Gaete (Pexels, P), amethyststudio, CreativeID, champpixs (GI), pepermprom, vectorium, Anastasiia Torianyk's Images, onurdongel (GIS), Uigo Design, bds studio, Bertik (GI), diluck, Natali\_Mis (GI), alvindo.

*Diseño de publicación: Yareli Fiburcio*

**Beatriz Escobar Morales**  
Editor Asociado Revista CyN



### Héctor Daniel Salazar González

Profesor en Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Occidente (ITESO) Biólogo Celular dedicado a la docencia, la investigación y la asesoría técnica en ciencias biomédicas.

contacto: [hector.salazar@iteso.mx](mailto:hector.salazar@iteso.mx)



### Raquel Echavarría Zepeda

Investigadora por México adscrita al Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS en Guadalajara. Estudia la fisiopatología del trasplante de órganos para identificar biomarcadores asociados al rechazo de los injertos y encontrar estrategias farmacológicas protectoras que ayuden a reducir el daño.

contacto: [rechavarría@conahcyt.mx](mailto:rechavarría@conahcyt.mx)