



Programa "ImpaCT.AR CIENCIA Y TECNOLOGÍA"

FORMULARIO A. Descripción de desafío de interés público que requiere de conocimiento científico o desarrollo tecnológico para colaborar en su resolución.

El programa **ImpaCT.AR** tendrá como objeto promover **proyectos de investigación y desarrollo orientados** a apoyar a **organismos públicos** -en todos sus niveles- a encontrar soluciones a desafíos de interés público, que requieran de conocimiento científico o desarrollo tecnológico para su resolución y, así, generar un impacto positivo en el desarrollo local, regional y nacional.

Se propone, de esta manera, fortalecer el **impacto de la ciencia, la tecnología y la innovación** en la construcción y aplicación de **políticas públicas**.

Esta convocatoria está orientada a promover iniciativas conjuntas entre instituciones **científico-tecnológicas** y organismos públicos como Ministerios Nacionales, Empresas Públicas, Gobiernos Provinciales, Gobiernos Municipales, entre otros.

El siguiente formulario tiene por objetivo presentar y describir el desafío de interés público que requiera conocimiento científico o desarrollo tecnológico por parte de organismos públicos ante el PROGRAMA **ImpaCT.AR** del MINISTERIO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN. A partir de la demanda realizada, a través del programa se identificarán grupos de investigación especializados del SISTEMA NACIONAL DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN (SNCTI) para promover y financiar proyectos de investigación y desarrollo orientados a encontrar soluciones y, así, generar un impacto positivo en el desarrollo local, regional y nacional.

1. NOMBRE DEL ORGANISMO PÚBLICO DESTINATARIO

Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI)

2. DESTINATARIO. INDIQUE CON UNA "X" EL TIPO DE ORGANISMOS PÚBLICO.

Ministerios Nacionales	
Empresas Públicas	
Gobiernos Provinciales	
Gobiernos Municipales	
Otro (organismo público)	x



3. DATOS DEL RESPONSABLE. *Persona a cargo de realizar la presentación por parte del organismo público.*

Apellido y nombre	Carlos Soratti
CUIT/CUIL (sin guiones)	20-06306074-8
Correo electrónico:	presidencia@incucai.gov.ar
Teléfono de contacto:	4788-8300
Cargo:	Presidente INCUCAI
Institución a la que pertenece:	Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI)
Localidad:	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Provincia:	Buenos Aires

4. DENOMINACIÓN DEL DESAFÍO DE INTERÉS PÚBLICO (PROBLEMA).

Describe brevemente (máximo 250 caracteres)

Utilización de biopsia líquida para el desarrollo y validación y evaluación en una cohorte del desempeño de un ensayo molecular para la detección temprana del daño del injerto y el seguimiento temporal mediante la cuantificación de ADN libre de células derivado del donante (dcfADN) y del receptor (rcfADN) en pacientes con trasplante de órgano sólido.

5. DESCRIPCIÓN. *Síntesis del desafío, problema o demanda, posibles causas e impactos, sean estos comprobados o hipotéticos. Describe en qué territorio se inscribe el desafío o problema, incluyendo la localización específica y detalle su alcance (local, provincial, regional, nacional).*

El Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) impulsa, normatiza, coordina y fiscaliza las actividades de donación y trasplante de órganos, tejidos y células en Argentina. Durante el año 2019 la procuración de órganos experimentó un crecimiento del 26% y se registró una tasa de donante histórica (19,6 por millón de habitantes). Los procesos de donación con procuración de órganos y tejidos se llevaron a cabo en 260 establecimientos sanitarios en las 24 provincias del país, alcanzando un total de 2339 pacientes trasplantados de órgano sólido que incluyeron 1579 trasplantes renales, 501 hepáticos y 118 cardíacos. El INCUCAI provee de medicamentos inmunosupresores a todos aquellos pacientes sin cobertura y asegura el seguimiento y tratamiento a lo largo de toda su vida posterior al trasplante. Así, la actividad consolida a nuestro país como referente en la región en materia de donación confiable y sustentable.

Sin embargo, la cantidad de órganos procurados es un recurso limitado y no llega a satisfacer las necesidades de todos los pacientes en lista de espera, lo que constituye un problema de salud pública y de alcance mundial ⁽¹⁾.

El éxito del trasplante se contempla no solo respecto del acto quirúrgico *per se*, sino en un contexto global de supervivencia del paciente a largo plazo. La inversión realizada para el trasplante es afectada por diversos obstáculos dentro de los cuales se encuentran los asociados a la sobre-inmunosupresión incluyendo enfermedades cardiovasculares, diabetes, infecciones, cáncer, lo que puede provocar la muerte aun con un injerto funcional ⁽²⁻⁴⁾. Por el contrario, la sub-inmunosupresión repercute sobre la salud del injerto dada la progresiva lesión del mismo por la respuesta aloinmune post trasplante.



Esto determina que a 10 años post trasplante renal, los pacientes presentan una sobrevida del injerto del 50-70%⁽⁵⁾ mientras que en trasplante hepático hay evidencias de que la sobrevida del injerto a 20 años es del 50%^(6, 7).

La adecuación de los niveles farmacológicos de los inmunosupresores en sangre se realiza mediante monitoreo terapéutico y es importante que sea complementado con otras técnicas de diagnóstico temprano de la lesión, incluso durante la fase sub-clínica y así intervenir en la toma de decisiones clínicas, lo que finalmente redundaría en mejorar la sobrevida del injerto y global del paciente trasplantado.

Actualmente la salud del injerto se monitoriza mediante marcadores bioquímicos de funcionalidad del órgano y los resultados de la biopsia del injerto son los que en definitiva permiten el diagnóstico del daño. Esto trae aparejado dos problemáticas. En primer lugar, la reducida sensibilidad y especificidad de los marcadores bioquímicos para detectar el rechazo en comparación con la biopsia. En segundo lugar, el carácter invasivo, potencialmente riesgoso y no siempre factible de la biopsia, la cual no deja de ser una intervención quirúrgica.

Con los avances en técnicas moleculares, se manifiestan nuevos paradigmas en el monitoreo de la salud del injerto post-trasplante. Un enfoque novedoso involucra la identificación de biomarcadores sensibles y específicos asociados al estado de salud del injerto a partir de muestras biológicas (como por ejemplo sangre) obtenidas mediante procedimientos mínimamente invasivos. Esto nos introduce al concepto de biopsia líquida⁽⁸⁾.

La biopsia líquida, principalmente desarrollada en el contexto del paciente oncológico, es una herramienta fundamental que permite junto con el empleo de técnicas moleculares, analizar un biomarcador como es el ADN libre de células (cfADN) tumorales asociado al diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. El mismo fundamento tanto de la metodología para la toma de muestra como del desarrollo molécula, puede ser aplicado en el seguimiento del paciente con trasplante de órgano sólido. Dado que los trasplantes de órganos también son trasplantes de genoma, la monitorización del daño del injerto podría realizarse midiendo el cfADN del injerto procedente del donante (dcfADN) que es vertido en el torrente sanguíneo como consecuencia de una lesión del injerto. Este biomarcador permitiría identificar tempranamente y con alta sensibilidad a los pacientes que cursan rechazo del injerto aun en su etapa sub-clínica⁽⁹⁾ mediante la cuantificación discriminada del dcfADN y del receptor (rcfADN) y así adecuar los requerimientos individuales de los fármacos inmunosupresores, lo que constituye la base de la medicina de precisión.

Existen kits comerciales aunque no disponibles en nuestro país, para la cuantificación de dcfADN (AlloSeq TM cfADN CareDx; Prospera TM Natera). Estos kits están indicados para su uso en pacientes adultos con trasplante renal, validados clínicamente para su uso en trasplante cardíaco y con evidencia de uso en pacientes adultos con trasplante hepático y pulmón. La experiencia muestra que su utilización en la rutina clínica presenta una mayor sensibilidad y especificidad para identificar el rechazo del injerto en comparación con las pruebas bioquímicas de funcionalidad convencionales, permite la identificación de alorreactividad sub-clínica y permite evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico inmunosupresor debido a su alto valor predictivo negativo⁽¹⁰⁻¹²⁾. Así, la aplicación de la biopsia líquida y monitoreo de dcfADN es un cambio de paradigma en el monitoreo de la salud del injerto en el trasplante de órgano sólido^(10, 12, 13).

A pesar de que varios centros de países de alto nivel de ingreso han adoptado el uso de



estos kits, los mismos no se encuentran comercializados en nuestro país. Esto marca un área de vacancia que podría ser suplida con el trabajo conjunto entre el organismo estatal que suscribe, los centros clínicos de trasplante e investigadores científicos abocados al desarrollo tecnológico, fortaleciendo la integración de la innovación tecnológica estratégica con las necesidades en materia sanitaria en el contexto de la existencia de recursos humanos y tecnológicos actuales de nuestro medio.

En conjunto, este proyecto implica el desarrollo y transferencia de tecnología orientada a apoyar a un organismo público como es el INCUCAI, optimizando recursos del estado, jerarquizando la investigación científica en nuestro país así como la transferencia tecnológica aplicable en nuestro contexto lo que en definitiva impactará en la morbi-mortalidad en la población trasplantada.

6. BENEFICIOS O MEJORAS BUSCADAS.

El proyecto se ubica dentro de la disciplina de estrategias para el abordaje de problemáticas de salud pública en poblaciones vulnerables y del control y monitoreo de la salud mediante la utilización de biomarcadores en una condición de salud crónica.

Dado el contexto local y las oportunidades en investigación clínica y básica, proponemos el presente desarrollo tecnológico que implica la utilización de una técnica de toma de muestra mínimamente invasiva a partir de la cual se determine un biomarcador del estado del injerto del paciente trasplantado tal que permita monitorizar temporalmente el estado del mismo y adaptar las decisiones farmacoterapéuticas de inmunosupresores acorde a los requerimientos individuales y temporales.

El presente desafío busca cubrir una serie de mejoras dentro de las que se incluye:

Del paciente:

- ✓ Utilizar una técnica mínimamente invasiva de toma de muestra biológica que sea adecuada para el seguimiento de un biomarcador de injuria del injerto.
- ✓ Lograr un diagnóstico temprano de daño del injerto y abordaje farmacoterapéutico acorde a los requerimientos individuales.
- ✓ Disminuir la morbi-mortalidad en la población trasplantada.
- ✓ Estimar el daño por isquemia-reperfusión a partir de la cuantificación de dcfADN en el período post-trasplante inmediato para adecuación de la medicación inmunosupresora.
- ✓ Brindar un acceso al grado máximo de salud que se pueda lograr (denominado «derecho a la salud») tal de recibir la mejor atención brindada por un organismo público y apoyado por el sistema científico nacional.
- ✓ Mejorar la salud del injerto, sobrevida libre de eventos y sobrevida global del paciente trasplantado.

Del organismo del estado:

- ✓ Optimizar los recursos del estado ante la escasez de órganos, en el contexto socio-económico del sistema de salud, pacientes y sus familias.
- ✓ Establecer y consolidar los vínculos entre organismos del estado de regulación y control y entidades científicas en relación al trasplante
- ✓ Articular la transferencia tecnológica entre sectores de ciencia y tecnología, integrantes del equipo de salud y el INCUCAI.



- ✓ Desarrollar las capacidades institucionales y la formación de recursos humanos para la utilización de nuevas metodologías en el seguimiento del paciente trasplantado.
- ✓ Generar conocimiento de la población afectada del área geográfica local.
- ✓ Coordinar el desarrollo científico-tecnológico orientado a las necesidades sanitarias y sociales para el crecimiento de la salud pública.
- ✓ Extender el conocimiento y los desarrollos adquiridos al ámbito del trasplante pediátrico y de adultos de instituciones locales, nacionales, regionales e internacionales.

7. ANTECEDENTES DE INICIATIVAS DE SOLUCIÓN Y RESULTADOS AL RESPECTO.

Una amplia cantidad de reportes científicos internacionales respaldan la utilización de la biopsia líquida y técnicas moleculares para el análisis de ADN libre circulante como biomarcador pronóstico y en la asignación de terapéuticas individuales en pacientes oncológicos y en una amplia gama de patologías⁽⁸⁾.

A nivel local, existe evidencia sobre el desarrollo de biomarcadores basados en la cuantificación de ADN libre de células en oncología y hepatopatías^(14, 15). Sin embargo, en el área de trasplante, el desarrollo se encuentra en sus inicios.

En países de altos ingresos, están disponibles diversos kits comerciales para la cuantificación de ADN libre de células derivado de donantes (AlloSeqTM cfADN; ProsperaTM Natera), pero no están disponibles en nuestro país, por lo cual se requiere un desarrollo nacional. Si bien las iniciativas locales son limitadas, un grupo de investigadores locales se han aproximado a la resolución de la problemática expuesta en el proyecto. Los resultados preliminares fueron presentados en la Jornada de la Sociedad Argentina de Trasplante, año 2020, del proyecto titulado "Desarrollo de un método de cuantificación de ADN libre de células derivado del donante como un biomarcador de rechazo agudo en pacientes pediátricos trasplantados hepáticos".

8. HIPÓTESIS O IDEAS ACTUALES DE SOLUCIÓN.

Dado que los trasplantes de órganos también son trasplantes de genoma, la monitorización del daño del injerto podría realizarse midiendo el ADN libre de células derivado del donante (dcfADN) vertido en el torrente sanguíneo como consecuencia de la lesión del injerto. Este biomarcador permitiría identificar a los pacientes que transcurren un rechazo del injerto habilitando la pronta intervención y ajuste del esquema inmunosupresor.

9. RESTRICCIONES U OBSTÁCULOS QUE IMPIDEN LA RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA.

En el mercado internacional existen kits comerciales disponibles para la cuantificación de dcfADN (AlloSeqTMcfADN; ProsperaTMNatera) del paciente trasplantado. Estos kits son extremadamente costosos y requieren el uso de tecnología de secuenciación de nueva



generación la cual es de acceso limitado en la mayoría de los centros clínicos. Por lo tanto, es necesario recurrir al desarrollo local de una estrategia adecuada para la detección de cfADN.

Si bien INCUCAI es el órgano nacional que coordina y fiscaliza las actividades de donación y trasplante de todos los tipos de órganos, tejidos y células en adultos y pediatría en Argentina, no cuenta con el equipamiento, insumos adecuados y personal para desarrollar esta técnica. Por ello, es la solicitud del establecimiento del trabajo conjunto con instituciones científico-tecnológicas para lograr que este desarrollo se transfiera a los centros clínicos coordinados y habilitados por INCUCAI.

10. NORMATIVAS ASOCIADAS AL PROBLEMA/SOLUCIÓN.

A nivel nacional, no existe normativa específica respecto de cómo debe monitorizarse la funcionalidad del órgano trasplantado. La práctica clínica habitual del trasplante de órgano sólido implica la evaluación de la funcionalidad mediante parámetros bioquímicos e imágenes. Además, el examen histológico de las biopsias de tejido es el *gold estándar* para evaluar la lesión del injerto después de un trasplante de órgano sólido como consecuencia de una inmunosupresión insuficiente o toxicidad por fármacos⁽¹⁶⁾.

Dado que la biopsia es un procedimiento invasivo y su valor informativo depende de la calidad de la muestra de tejido obtenida, así como de la experiencia del patólogo que lo evalúa, resulta difícil su obtención seriada. Frente a este hecho, el consenso internacional publicado por la Asociación internacional de monitoreo terapéutico de fármacos y toxicología clínica (IATDMCT: *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*) sobre biomarcadores en trasplante indica con elevado nivel de evidencia y recomendación (A II), que el ADN libre de células circulantes derivado del injerto en sangre puede ser útil para la detección temprana de una lesión del injerto debido a rechazo subclínico o clínico, infecciones específicas o isquemia⁽¹³⁾.

Por esto, se sostiene que la biopsia líquida del paciente trasplantado permite las determinaciones seriadas de cfADN derivado de donante y puede contribuir a la adecuación de la inmunosupresión junto al monitoreo terapéutico de fármacos, para lograr una inmunosupresión personalizada.

11. CONTACTOS PREVIOS CON GRUPOS O INSTITUCIONES ESPECIALIZADAS EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA.

Dentro de las relaciones mantenidas entre INCUCAI y centros clínicos de investigación, se detalla a continuación el trabajo realizado en trasplante renal y hepático de adultos y el trabajo realizado en pediatría.

En primer lugar, en trasplante renal en adultos se estudió el efecto del mismatch HLA en los resultados del trasplante renal en pacientes adultos mayores con donantes del mismo grupo etario en colaboración con el Instituto Universitario del Hospital Italiano, y la sobrevida de pacientes adultos mayores en colaboración con el Hospital Universitario Austral, Fundación Favalaro, Hospital Italiano, Hospital Británico, y de diversas provincias incluyendo Hospital San Martín (La Plata), Clínica Vélez Sarsfield (Córdoba) y Hospital Privado Universitario (Córdoba). También se estudió la reducción de la sobrevida en



pacientes que regresan a diálisis después de la falla del aloinjerto renal junto al Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) y Hospital Italiano de Buenos Aires.

En trasplante hepático en adultos, existe una amplia trayectoria en trabajo conjunto con el Hospital El Cruce, Hospital Italiano, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Hospital Dr. Cosme Argerich, Hospital Privado (Córdoba), Hospital Alemán, Hospital Británico, entre otros, respecto a la evaluación de la sobrevida del injerto y los factores de riesgo que la reducen. También se estudió el impacto de los criterios de expansión en un estudio de cohorte multicéntrico de la región Latinoamericana en relación al carcinoma hepatocelular y el retiro del soporte vital en estado vegetativo permanente y muerte digna en colaboración con Instituto de Neurociencias Buenos Aires (INEBA), Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, Hospital Privado de Comunidad (Mar del Plata), Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia.

En cuanto a la vinculación con organismos de ciencia y tecnología en pediatría, se destaca la investigación en farmacología de inmunosupresores en trasplante renal y hepático pediátrico en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan (HPG). El trabajo conjunto entre INCUCAI, el servicio de trasplante e investigadores CONICET permitió poner de manifiesto el carácter aplicado de las investigaciones realizadas por este grupo de investigación que impactan en el tratamiento de los pacientes e incluso en políticas de salud pública. Además, se evaluó el impacto de la sustitución de marcas comerciales de inhibidores de calcineurina sobre la seguridad y eficacia del tratamiento, datos que contribuyen a la toma de decisiones desde la gestión pública de la adquisición de los productos y manejo clínico de los mismos. Además, el grupo multidisciplinario del HPG se integra al trabajo conjunto con agentes sanitarios del trasplante en adultos, conformándose un equipo de trabajo interdisciplinario e interinstitucional entre profesionales del HPG y del Hospital General de Agudos Dr. C. Argerich, dando lugar a la aprobación de la resolución 124/16 del INCUCAI y a la creación de una comisión de trabajo intersectorial para la revisión integral de la adherencia terapéutica y la transición a un centro de adultos.

En el HPG funciona la Unidad de Tratamientos Innovadores que actúa como núcleo para el desarrollo de estudios multidisciplinarios con diversos servicios del hospital, universidad e institutos nacionales de investigación transdisciplinarios para desarrollar estudios farmacológicos con propósitos traslacionales. En el marco del trabajo colaborativo interdisciplinario entre diversos servicios del HPG, se han realizado diversos trabajos utilizando la tecnología disponible gracias a subsidios de investigación otorgados por organismos del estado. Así, los investigadores disponen de diverso equipamiento incluyendo un sistema de droplet digital PCR (Bio-Rad QX20), instrumentos de PCR en tiempo real y una plataforma de secuenciación de próxima generación (MiSeq, Illumina). El HPG además de contar con profesionales altamente entrenados en el trasplante, internación y seguimiento clínico de los pacientes, cuenta con recursos humanos capacitados en biología molecular y discordancia HLA.

En el contexto descrito, los investigadores del HPG presentan el conocimiento y tecnología para el desarrollo de la presente innovación tecnológica así como las muestras de pacientes y la cohorte en la cual evaluar los desarrollos para su futura transferencia.



12. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE A CONSIDERAR (fuentes de financiamiento complementarias, observaciones en relación a los plazos requeridos, entre otros)

13. ADJUNTOS. *De ser necesario anexar al presente descripciones técnicas, fotos, diagramas o cualquier otro material que considere relevante.*

Bibliografía

1. Irving MJ, et al. Transplant international. 2014 Jun;27(6):617-24.
2. Munagala MR, et al. The Medical clinics of North America. 2016 May;100(3):519-33.
3. Sharif A, et al. The lancet Diabetes & endocrinology. 2016 Apr;4(4):337-49.
4. Engels EA, et al. Jama. 2011 Nov 2;306(17):1891-901.
5. Stegall MD, et al. JASN. 2015 Jan;26(1):20-9.
6. Adam R, et al. Journal of hepatology. 2012 Sep;57(3):675-88.
7. Neuberger JM, et al. Transplantation. 2017 Apr;101(4S Suppl 2):S1-S56.
8. Lo YMD, et al. Science. 2021 Apr 9;372(6538).
9. Krenzien F, et al. Journal of clinical medicine. 2020 May 20;9(5).
10. Bloom RD, et al. JASN. 2017 Jul;28(7):2221-32.
11. Goh SK, et al. Transplantation direct. 2019 Jul;5(7):e462.
12. Zhao D, et al. Scientific reports. 2021 Jan 13;11(1):1138.
13. Brunet M, et al. Therapeutic drug monitoring. 2016 Apr;38 Suppl 1:S1-20.
14. Massillo C, et al. Reproduction. 2017 Oct;154(4):R81-R97.
15. Pirola CJ, et al. World journal of gastroenterology. 2018 Apr 21;24(15):1601-15.
16. El Ters M, et al. American journal of transplantation. 2013 Sep;13(9):2334-41.

Dr. Carlos Alberto Soratti
Presidente
INCUCAI

Firma y aclaración responsable legal

Firma y aclaración responsable de la presentación