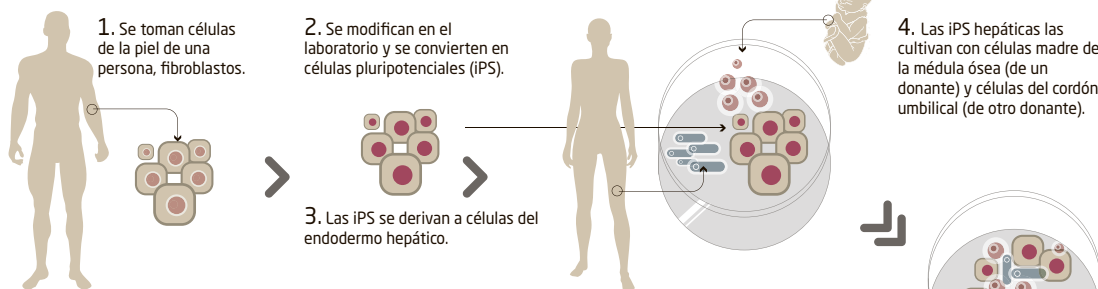




■ Avance histórico en la ingeniería de tejidos



MEDICINA REGENERATIVA

Científicos japoneses crean en el laboratorio un hígado a partir de células de la piel humana que es funcional al trasplantarlo en ratones

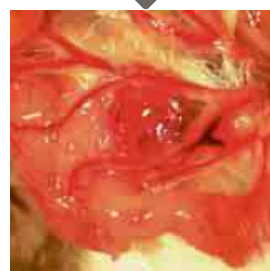
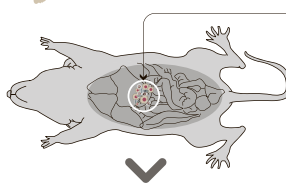
El primer órgano fabricado con células adultas

ÁNGELES LÓPEZ / Madrid
No se trata de un hígado perfecto, pero casi. El órgano creado por un equipo de investigadores japoneses ha sido generado a partir de células de la piel humana. Aunque su tamaño, de unos cinco milímetros, todavía dista mucho de las medidas de una de las más voluminosas vísceras del cuerpo humano, la nueva creación de laboratorio ha demostrado su funcionalidad en ratones y su capacidad para mejorar la supervivencia tras un fallo hepático. Un gran paso que aproxima el sueño de crear órganos a la carta, algo que los propios científicos piensan poder conseguir, eso sí, no antes de una década.

«Es la primera vez que un órgano como el hígado se ha creado a partir de iPS [siglas inglesas de células de pluripotencialidad inducida] y se trata de un órgano vascularizado», explica a EL MUNDO Takanori Takebe, primer firmante del estudio, publicado en *Nature*, con tan sólo 26 años de edad.

La clave de este éxito está en las células iPS, que fueron creadas y dadas a conocer por primera vez en 2006 por el científico japonés Shinya Yamanaka, que recibió el pasado año el Nobel de Medicina por sus trabajos en este campo. Básicamente, las iPS son células parecidas a las embrionarias pero nacidas de células adultas, como las de la piel, que han sido reprogramadas añadiéndoles cuatro factores o genes que hacen retroceder su reloj biológico para que la célula pierda las características de su procedencia (en este caso, la piel) y pueda convertirse en cualquier otro tejido u órgano.

Partiendo de esas células iPS (pluripotentes), a partir de la piel de una persona, el equipo liderado por Hideki Taniguchi, de la Ciudad Universitaria de Yokohama (Japón), probó a diferenciarlas, es decir, a transformarlas en células progenitoras hepáticas. Pero había que hacer algo más para que se empezara a formar un hígado, con su estructura y funciones. Y ése es el gran paso de este trabajo. Los investigadores decidieron mezclar las células hepáticas en un cultivo junto con otros dos tipos celulares: de la médula ósea y del cordón umbilical de dos donantes. Tras un periodo de cultivo de cuatro a seis



5. Tras cultivarlas seis días, las células se organizan tridimensionalmente, formando la vascularización necesaria para que un hígado sea funcional.

6. El hígado humano de 5 mm. se trasplanta en el cráneo de un ratón, para visualizar su crecimiento desde una ventana.

7. Posteriormente lo trasplantan en otras dos zonas del abdomen. Ahí comprueban que el nuevo órgano metaboliza fármacos y es capaz de reparar un fallo hepático.

FUENTE: Nature

MJC / EL MUNDO

diez días para implantarlo dentro de los tejidos hepáticos del roedor; por eso, los científicos eligieron otras tres zonas para su ubicación, una dentro del cráneo y las otras dos en el abdomen. «La cabeza tiene varias ventajas para la observación del trasplante. Podemos cubrir el órgano con un cristal y verlo a través de

Además, los investigadores evaluaron su funcionalidad de varias formas. Por ejemplo, comprobaron que producía proteínas específicas del hígado o que metabolizaba fármacos: «Probamos sustancias químicas que sólo pueden ser metabolizadas por un hígado humano y no por el de un ratón. Y lo más impor-

todavía estamos muy lejos de poder generar un sistema biliar [en el hígado]; por lo que, antes de trasladar este procedimiento a personas, tenemos que fabricarlo. Si pensamos realizar estas técnicas en pacientes, pero calculamos que un trasplante tardará en llegar unos 10 años».

Para Carlos Simón, anterior director científico del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia y actual responsable científico del Instituto Valenciano de Infertilidad, éste «es un gran trabajo. Es la primera vez que se informa de un experimento así. Además, estos científicos demuestran, como prueba de concepto, que trasplantando un acúmulo de células se logra reparar un hígado enfermo, que vuelve a ser funcional y se autovasculariza».

Aunque Simón reconoce que se trata, por el momento, de un trabajo muy experimental, «da una luz de esperanza a pacientes con enfermedades hepáticas a los que, por diversos motivos (cáncer con metástasis, no contar con un órgano compatible...), no se les puede realizar un trasplante».

Ángel Raya, profesor de investigación ICREA en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña, señala que la gran novedad de este trabajo es «hacer que se vascularice el órgano desde el inicio y que luego [al trasplantarlo] esos vasos se van conectando con los del ratón». Este científico explica que el nuevo método podría aplicarse en diferentes órganos, como el páncreas o los riñones, tal y como han reconocido los propios investigadores, pero no sería válida para otros como el corazón. «En los primeros no importa el lugar donde se encuentren, pueden hacer su función independientemente de la zona donde se coloquen. En cambio el corazón tiene que conectarse a unos vasos, generar una fuerza concreta, una localización precisa...».

Por último, Raya apunta que los próximos años, gracias a la aprobación del Gobierno japonés del primer ensayo clínico en humanos para tratar la degeneración macu-



Takanori Takebe. / EL MUNDO

días, ellas solas se empezaron a reorganizar en una estructura tridimensional y vascularizada.

Para comprobar si este mini hígado era funcional, los investigadores lo trasplantaron en ratones. Aunque el órgano creado no supera los 4 o 5 milímetros, es demasia-

El sueño de un joven científico

«Me di cuenta de que la Medicina es el trabajo más influyente del mundo cuando, durante mi infancia, mi padre sufrió un infarto cerebral y se recuperó completamente de la enfermedad». Por ese motivo, Takanori Takebe decidió ser médico, estudios de los que se ha graduado hace ahora dos años, los mismos que lleva trabajando con células iPS. Como un joven de 26 años, la música es una de sus aficiones; sin embargo, no le impide trabajar de 15 a 16 horas diarias en el laboratorio de la Ciudad Universitaria de Yokohama, lugar donde ha

logrado desarrollar un hígado humano con las células que creó otro japonés, Shinya Yamanaka. Cuando se le pregunta si este le influyó a la hora de destinar su investigación a las iPS dice que sí, «pero poco. Comencé mis estudios antes de su descubrimiento. Yo soñaba con realizar una verdadera medicina regenerativa. Quería ofrecer una alternativa para la insuficiencia orgánica. Mi principal interés es el trasplante». En cuanto a su futuro, intentará participar en los ensayos clínicos con iPS en humanos aprobados por el Gobierno japonés. «Es mi vida», afirma.

una ventana [un orificio hecho en el cráneo del animal] para vigilarlo tras el trasplante», ha explicado Takebe en una teleconferencia. De esta manera, se pudieron colocar microscopios y ver la perfusión sanguínea dentro del hígado humano y poder seguir el rastro de cada célula.

tante, mostramos el potencial terapéutico tras inducir un fallo hepático en un modelo de ratón, porque mejoró su supervivencia significativamente», añade Takebe.

No obstante, reconoce que todavía quedan muchas cosas por mejorar y desarrollar: «Con esta técnica,

lar con células iPS, «serán muy ilustrativos. Vamos a aprender mucho, yo espero que para bien».

ORBYT.es

>Vea en EL MUNDO en Orbyt el análisis de Ángeles López.