



¿Y SI TODOS TUVIÉRAMOS UN CORAZÓN DE REPUESTO?

Algunos órganos en 3D podrían estar disponibles en 3 años



Cambiando el cartucho

EN PORTADA



La invención de la imprenta a escala industrial en el siglo XV facilitó la rápida reproducción de textos e imágenes y la difusión de información. Durante las últimas décadas, la tecnología de impresión ha avanzado considerablemente, desde la que se realiza en dos dimensiones (2D) a un proceso aditivo en el que las sucesivas capas de material se distribuyen para formar estructuras en 3D con geometrías complejas. Se aplica tanto en la fabricación de prototipos, como en la producción industrial o de productos de consumo.

La impresión 3D está transformando la ciencia y la educación. Por ejemplo, arqueólogos y antropólogos producen réplicas de artefactos o fósiles que se pueden compartir y distribuir. Y la impresión 3D permite a los estudiantes diseñar, visualizar y poner a prueba sus ideas con modelos reales de sus prototipos.

La impresión 3D, denominada estereolitografía [proceso de realización rápida de prototipos], fue descrita por primera vez en 1986 por Charles W. Hull. Posteriormente, la adaptación de sistemas de inyección de tinta, microextrusión o sistemas de depósito asistidos por láser, han permitido multiplicar las opciones para fabricar sólidos 3D de muy diversos materiales como metales o polímeros (macromoléculas).

En la actualidad, el desarrollo de sistemas basados en soluciones acuosas que no incluyen disolventes, permite la impresión directa de materiales biológicos en forma de andamios 3D, que se pueden utilizar para realizar implantes y reparar tejidos u órganos. La posibilidad de poder imprimir, no solo biomateriales, sino la combinación de biomateriales y células, ha abierto la posibilidad de realizar una completa

ingeniería de tejidos. En este proceso de bioimpresión 3D, el posicionamiento preciso capa por capa de materiales biológicos, bioquímicos y células vivas, con un preciso control espacial de la colocación de componentes funcionales, permite diseñar tejidos complejos con propiedades biológicas y mecánicas adecuadas que permitan su utilización para reparar órganos dañados.

En este revolucionario proceso tecnológico se están utilizando diferentes aproximaciones basadas en biomimetismo, que busca soluciones tecnológicas inspiradas en los diseños de la naturaleza o el autoensamblaje de unidades simples para formar estructuras más complejas.

Estamos en los inicios del desarrollo de una tecnología que tendrá gran impacto en las tecnologías de la salud relacionadas con los implantes y la medicina regenerativa. Su evolución en los próximos años nos permitirá obtener tejidos 3D, como vasos sanguíneos, y en un futuro no lejano realizar órganos huecos como la vejiga u órganos sólidos como el riñón. Debemos aún superar retos como la velocidad de depósito, ampliar los materiales que se pueden depositar y mejorar la precisión en aplicaciones biomédicas.

La conjunción de la técnica de bioimpresión, junto con los avances en biomateriales mediante la utilización de la nanotecnología, así como un mejor conocimiento y control de la diferenciación de células madre existentes en nuestro organismo, o de células madre pluripotentes inducidas obtenidas de células diferenciadas reprogramadas, con toda seguridad nos depararán grandes avances y novedosas aplicaciones en medicina para regenerar o sustituir órganos.



8 COLABORADORES

Cinco de los expertos a quienes hemos consultado



Josep Samitier

Es director del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), docente e investigador especializado en la nanotecnología para aplicaciones biomédicas. En la tribuna de este número analiza la revolucionaria tecnología puesta en marcha para reproducir órganos humanos en 3D. (Pág. 3)



Melissa Cole

Una de las más famosas sumiller de cervezas, su opinión va a misa, y su gran poder en esta industria es incuestionable. En el artículo en el que se cuenta la irrupción de infinidad de marcas de cervezas artesanas en el mundo cañero, esta británica nos deja su opinión: "Una cerveza artesana está muy cuidada. Pero, hay que desterrar la idea de que las cervezas industriales usan productos químicos. No es verdad". (Pág.22)



Santiago Cuéllar

Dirige el departamento de Acción Profesional del Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF). Este farmacéutico nos avisa de las relaciones peligrosas entre ciertos alimentos con determinados medicamentos. Por ejemplo: "No abusar de verduras de hoja verde si toman anticoagulantes", indica. (Pág. 30)



Francisco Fernández Avilés

Jefe del servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, es uno de los referentes en el proceso de creación de órganos. Recientemente ha publicado la primera descelularización completa de un corazón. "Nuestra idea es tener un banco de matrices sin células para que cuando alguien en fase crónica necesite trasplante,

podamos coger sus células y repoblarlas". (Pág. 34)



Félix Torán

Doctor en Ingeniería Electrónica, es un conocido experto en crecimiento personal. Además de impartir conferencias, el coach también es autor de *Átrevete a ser un líder* o *Ecología mental para Dummies* (PlanetadeLibros), entre otros títulos. En este número nos enseña cómo negociar, y a conocer los más elementales recursos para salir bien parados. (Pág.60)



► 12 Septiembre, 2015



34

CUERPO

SALUD

POR PABLO LINDE



**"EL HOMBRE
ES UNA
INTELIGENCIA
al servicio de sus
órganos", Aldous
Huxley, novelista
inglés (1894 - 1963)**





¿Y SI TODOS TUVIÉRAMOS UN CORAZÓN DE REPUESTO?

EN PORTADA

La comunidad científica da por hecha la posibilidad de 'fabricar' órganos para trasplantarlos a humanos. Lo que queda por aclarar es cuándo será una práctica común

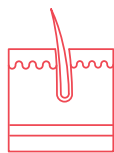


	36	CUERPO	SALUD	POR PABLO LINDE
---	-----------	--------	-------	-----------------



ada vez morimos más viejos. Esto tiene muchas ventajas y algún inconveniente: aumenta la frecuencia en la que nuestros órganos vitales llegan en malas condiciones a ciertas etapas y, para vivir aún más, necesitamos reemplazarlos. Pero, claro, nuestros congéneres también son cada vez más longevos, así que los suyos no nos sirven. La demanda crece al mismo ritmo que la oferta disminuye. En España, país puntero en donación, únicamente un 5% de quienes necesitan un corazón consigue uno compatible. Es solo un ejemplo, ya que ocurre en mayor o menor medida con todos los órganos. Con este panorama, los científicos llevan años dándole vueltas a un método para crearlos de una u otra forma. Y lo están consiguiendo: fabricar un riñón, un hígado, un corazón o una tráquea ya no se ve como una quimera. En algunos casos se ha conseguido.

Queda mucho hasta el día en el que, ante la necesidad de un órgano, podamos mandarlo a imprimir como si fuera una fotocopia para después trasplantarlo a nuestro cuerpo. Pero el simple hecho de vislumbrar esa posibilidad, que se antoja bastante real a largo plazo (aunque seguramente no de forma tan rutinaria como hacer fotocopias), está provocando un imparable crecimiento en medicina regenerativa, un campo que avanza a pasos agigantados.



Los órganos en dos dimensiones como la piel ya se han fabricado y testado, y serán quizás los primeros trasplantados

Ya se han realizado numerosos experimentos con resultados exitosos en la creación de órganos, especialmente en animales o en estructuras simples como la piel. La teoría está más o menos clara, lo que no quiere decir que sea sencilla. En este campo conviven tres grandes técnicas que avanzan en paralelo: la bioimpresión en tres dimensiones, la descelerización de órganos de cadáveres y posterior recelularización con material biológico del paciente, y la generación de órganos humanos en animales para después trasplantar.

Todas son algo más que pura teoría. Especialmente la descelerización, que ya se ha completado con vejigas y tráqueas. Esto último se consiguió por primera vez en 2008 en el Hospital Clínico de Barcelona en lo que fue un hito histórico. Para entender el proceso hay que saber primero de qué está compuesto un órgano. Si cree que la respuesta es por células, está en lo correcto, pero no solamente. Todas ellas están condicionadas por lo que se denominan señales o factores biológicos que determinan su función y van acopladas a una estructura o carcasa compuesta por materiales proteicos. Este andamiaje es muy similar entre los humanos (incluso entre

nosotros y otros mamíferos) y no produce rechazos en el cuerpo. Así que, pensaron los investigadores, si se consiguieran eliminar todas las células, quedarnos con la estructura y repoblarla con otras del receptor, tendríamos un nuevo órgano perfectamente compatible. Y así lo hicieron. A través de las arterias del órgano de un cadáver se inyectan líquidos de distintos tipos, algunos parecidos a detergentes (las células están recubiertas de una sustancia adiposa) que van eliminando las células de la carcasa. Una vez que se queda una finísima estructura, por los mismos conductos (ya no quedan células en el árbol arterial, pero sí esa misma matriz) se introducen células del paciente que van adhiriéndose al andamiaje para formar el nuevo órgano.

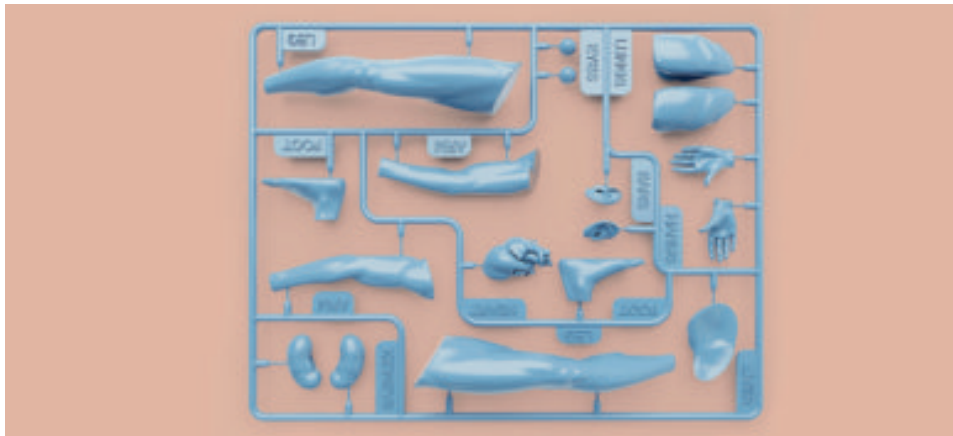
¿A DIEZ AÑOS DE CONVERTIRSE EN REALIDAD?

La tráquea, que, aunque con complejidades biológicas es parecida a un tubo, fue un primer paso experimental. Conseguir hacer de esto una práctica regular y llegar a fabricar órganos más complejos es todavía una meta lejana. En estructuras menos simples como un hígado, hay más tipos celulares, con funciones variadas, que tienen que crecer simultáneamente en la estructura, ser capaces de completar sus tareas biológicas y mantenerse vivas in vitro hasta que se produce el trasplante.

En España, uno de los referentes en esta área es Francisco Fernández Avilés, jefe de servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, que ha publicado recientemente la primera descelerización completa de un corazón. "Nuestra idea es tener un banco de matrices sin células para que cuando alguien en fase crónica necesite trasplante, podamos coger sus células y repoblarlas", explica el cardiólogo. En principio, los investigadores buscan que esto sea posible con partes del miocardio, algo que ya se ha conseguido por otros métodos. En Francia se ha logrado acoplar células embrionarias a parches de fibrina (una proteína) que ya han sido implantados con éxito en tres humanos que sufrían alguna lesión. Y en la Universidad de Navarra están intentando hacer algo muy parecido con parches de colágeno y células derivadas de la grasa, aunque todavía no han logrado implantes en humanos.

En cualquier caso, el objetivo final de la descelerización de los corazones (y de otros órganos) es la creación por esta técnica de un órgano completo para su trasplante. "El miocardio es muy complejo, ya que a diferencia del hígado, por ejemplo, que también lo es, se contrae. Para crear uno con el método de la celularización queda mucho tiempo, al menos una década. Y eso si no nos adelantamos otras técnicas que están siendo revolucionarias como la que está desarrollando Juan Carlos Izpisúa en animales; si se consigue, a lo mejor nuestra solución no sería necesaria", añade Fernández Avilés.

Izpisúa trabaja en el Salk Institute de California y es uno de los investigadores más punteros del mundo en el campo de la regeneración celular. Su método, de forma muy simplificada, consiste en editar el material genético de los embriones



de cerdos para eliminar ciertas partes y, posteriormente, inyectar células humanas en esos huecos, de forma que cuando el animal crezca lo haga con un órgano humano. Se está experimentando con páncreas, pulmones, riñones... Los investigadores se muestran esperanzados con esta técnica, aunque hoy por hoy también está muy lejos de ser una realidad.

IMPRESIÓN EN 3D: QUIZÁ EN TRES AÑOS

La tercera alternativa es la impresión en tres dimensiones. Con tejidos simples como la piel, puede ser una práctica cercana, pero con órganos completos resulta mucho más complicado, ya que se tiene que crear con material sintético todo este andamiaje compuesto por un diminuto y complejísimo entramado de vasos sanguíneos, para después acoplar las células. Probablemente, de existir sería el método ideal porque no requiere ni cadáveres ni animales; los órganos se crearían prácticamente de la nada.

Como explica José Becerra, catedrático de Biología Molecular de la Universidad de Málaga y director del Centro Andaluz de Nanomedicina y Biotecnología (BIONAND), con la bioimpresión ese armazón se tiene que construir con un material de síntesis que sea biocompatible e imprimible para después acoplar las células. "Es más complejo porque se parte de cero. Si hacemos una descelularización de una vejiga, por ejemplo, ya tiene toda su vascularización y después solo tenemos que enganchar el órgano al paciente. Sin embargo, la que imprimamos no tiene todo el árbol material y venoso". El pionero mundial en esta técnica es Anthony

Atala, director del Wake Forest Institute de Medicina Regenerativa (WFIRM). En el artículo *Bioimpresión 3D de tejidos y órganos*, publicado en *Nature Biotechnology*, trazaba en agosto de 2014 el marco temporal para esta tecnología: "Hay cuatro tipos principales de tejidos que pueden ser clasificados de simples a complejos: los que están en dos dimensiones, como la piel; tubos huecos, como las venas; órganos huecos no tubulares, como la vejiga; y sólidos, como los riñones. Conforme se incrementa la complejidad, se necesitarán nuevas aproximaciones para superar los retos de crearlos con bioimpresión. Los órganos en dos dimensiones ya se han fabricado y testado, y serán probablemente de los primeros trasplantados en pacientes. Los tubos huecos, incluyendo venas, tráqueas y uretras, están siendo desarrollados y es probable que sigan a los tejidos en dos dimensiones en su aplicación clínica. Los órganos sólidos son los más complejos y todavía quedan muchos retos por superar, especialmente conseguir la vascularización e inervación".

Aunque Atala no menciona en este marco temporal la técnica de la impresión en 3D, esta es muy prometedora a medio plazo en los huesos, según el director de BIONAND: "Se trata de crear una estructura porosa de titanio. Sus huecos se pueden sembrar de células que fabriquen hueso, incluso, que el receptor colonice las primeras micras de la prótesis y haya cooperación entre las células óseas y las de esta para que se produzca una integración. Estamos trabajando en la mandíbula con titanio poroso para rellenar segmentos. Se conocerán los resultados del proyecto en tres años e inmediatamente después se podrían comenzar los ensayos clínicos". □

MINIÓRGANOS HECHOS CON CÉLULAS DE LA PIEL

Las tres técnicas (descelularización, órganos humanos en animales e impresión) tienen una base común: encontrar células capaces de realizar las funciones de cada órgano. Tras intentarlo con células madre adultas y con embrionarias, en 2006 se descubrieron las células IPS de la piel de adulto, un hallazgo con el que John B. Gurdon y Shinya Yamanaka ganaron el Nobel. "Fue una solución revolucionaria porque podemos convertirlas en células madre y replicarlas sin ocasionar rechazo", explica Núria Montserrat, investigadora del Instituto de Bioingeniería de Cataluña. Con ese tipo de células trata de crear organoides: "Se habla de pequeños hígados o riñones, pero más bien son estructuras que mimetizan de forma bastante precisa lo que sería el tejido final y que pueden servir para probar en ellos medicamentos experimentales y ver cómo reaccionan. Serían fármacos personalizados para cada individuo", vaticina Montserrat.



Campeones del mundo en donación

EN 2014 ESPAÑA BATIÓ RÉCORDS

Mientras la técnica de producción de órganos avanza, los trasplantes siguen siendo hoy por hoy la alternativa para sustituir un órgano dañado. Aquí, su estado de salud

La escena conmueve cuando abre los informativos: un grupo de facultativos de bata verde atraviesa deprisa los pasillos de un hospital cargando la nevera que contiene el órgano salvador. Consérvela bien en la retina, porque según el revuelo causado en los medios durante los últimos meses, parece que podría tener los años contados... Pero la realidad, aún, es otra.

La comunidad científica estaba al tanto, pero los artículos publicados en prensa no especializada hablaban de impresiones de órganos en 3D de una manera tan sencilla que invitaba a pensar que son ya una realidad. La comunidad médica pide calma ante estas noticias de corte futurista. "Es una técnica en fase experimental y muy preliminar en cuanto a su aplicación clínica. Aunque se están produciendo avances, conseguir la replicación artificial de la complejidad tisular de cualquier órgano con una adecuada funcionalidad es muy complicado y no representa aún una alternativa terapéutica", opina Constantino Fondevila, especialista en trasplantes hepáticos de la Unidad Barnaclinic del Clínico de Barcelona. "Esta tecnología resulta en teoría muy atractiva", coincide Juan Passas, urólogo del Hospital Doce de Octubre de Madrid y coordinador del grupo de Trasplantes de la Asociación Española de Urología; "pero se encuentra en fase muy incipiente de desarrollo. Hasta la fecha se ha logrado fabricar y testar aplicación de tejidos en dos dimensiones, como la piel, que probablemente serán los primeros en ser utilizados en trasplante".

CANTIDAD Y CALIDAD

Órganos sólidos como riñón o hígado se sitúan en el extremo de la pirámide de dificultad, sobre todo, por su extremada complejidad vascular y de innervación. "Antes de ir a órganos en su totalidad, hay que trabajar con tejidos que estabilicen dolencias o estimulen la regeneración, serán las primeras terapias", explica Michael Renard, vicepresidente de operaciones comerciales de Organovo, especializada en la impresión de componentes orgánicos para fines médicos. "Lo importante es que la tecnología de bioimpresión será aplicable a muchos órganos y tejidos hasta obtener el desarrollo necesario para formar formas más complejas".

Mientras, los trasplantes son la técnica más desarrollada. Aunque con sus inconvenientes, recuerda Fondevila: "Por mucho que haya voluntarios, el problema fundamental es la

falta de donantes adecuados para la gran necesidad que existe. Al igual que envejece la población, los donantes tienen una edad más avanzada. Y sus órganos, peor calidad y un mayor riesgo de disfunción".

Una de las aplicaciones sobre las que la impresión de órganos tendría más impacto es en el trasplante hepático, el de mayor dificultad técnica. Además, señala el especialista, "no existe una terapia sustitutiva cuando hay una insuficiencia hepática terminal o, en muchos casos, posibilidad de curación de un cáncer de hígado si no es con el trasplante". Urgen, pues, alternativas. Y no por falta de donantes, al menos en España. Desde 1965 -cuando cuatro médicos procedentes del Clínico de Barcelona y la Fundación Jiménez Díaz de Madrid realizaron el primer trasplante de riñón en España- se han llevado a cabo cerca de 55.000 trasplantes de órganos y 200.000 de tejidos o células.

Si los doctores Gil Vernet, Caralps, Alférez y Hernando (el equipo abanderado) volvieran a ejercer hoy, probablemente no lograrían manejarse bien ante términos como impresión de órganos en 3D, bazo en un chip, microfluidica o extremidades biónicas. No estamos anticipando el argumento de la próxima novela futurista de Robin Cook. En el universo que rodea al trasplante, la ciencia ha avanzado tanto que se puede aventurar que en pocas décadas la figura del donante podría ser un recuerdo. Pero aún no. □



LA ROBÓTICA, AL ALZA

En nuestro país también hay grupos punteros en esta especialidad", señala José Antonio Bea. Sin ir más lejos, el departamento de Ingeniería Biomédica donde trabaja tiene un exoesqueleto robótico al que han conseguido dotar de movilidad a través de ondas. "Hoy en día los avances en robótica son impresionantes. Es posible desarrollar un exoesqueleto que fuera capaz de dar movilidad a un ser humano tetrapléjico mediante sus ondas cerebrales". El profesor de la Universidad de Zaragoza, Salvador Olmos, miembro también del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, es quien lo ha desarrollado a través de un proyecto europeo. La idea final, como cuenta Bea, es que "se pueda entrenar a un ordenador para que entienda las ondas cerebrales fruto de la voluntad de movimiento del paciente".

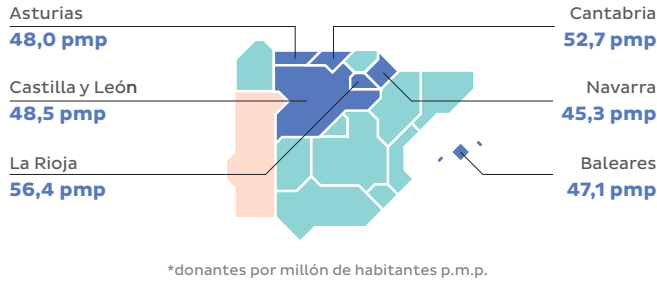


20 de febrero de 2014



¡Récord!
45 trasplantados
en 1 solo día

España, líder mundial por 23 años consecutivos



Perfil de los donantes

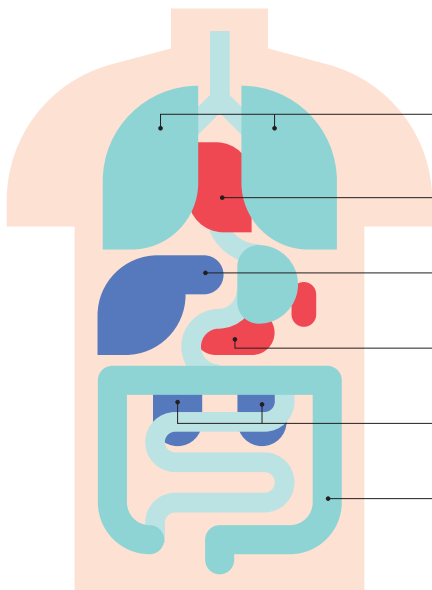


1.682 donantes (+1,6%)

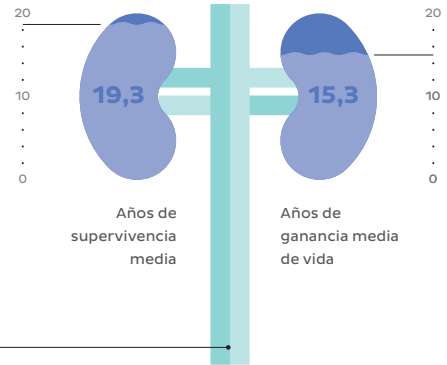
4.360 órganos (+1,9%)

Trasplantes renales

La donación renal en vivo crece un **11% (423 donantes)**



- 262** pulmonares (-8%)
- 265** cardíacos (+6%)
- 1.068** hepáticos (-2%)
- 81** de páncreas (-12%)
- 2.678** renales (+5%)
- 6** intestinales (-25%)



Más de 25.000 personas viven con un trasplante renal
Se ganaron 40.973 años de vida con los 2.678 trasplantes de 2014

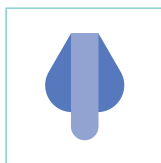
ÓRGANOS 'FABRICABLES'

Si los últimos titulares científicos publicados en la prensa especializada –y generalista– son ciertos, la lista de órganos transplantables se amplía bastante. Estos son algunos de los nuevos.



Pene

Según el Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, estará disponible para el hombre en 2019.



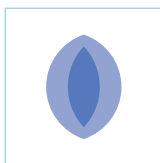
Hígado y bazo

El Instituto de Bioingeniería de Cataluña ha conseguido imprimir tejidos con su funcionalidad.



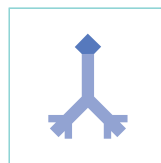
Vagina

'The Lancet' ha publicado el caso de cuatro adolescentes transplantadas que ya tienen relaciones satisfactorias.



Tráquea

El Hospital Clínico de Barcelona logró crear una en 2008 a través de la descellularización de un órgano donado.



Cartílago

"Las pruebas con humanos tardarán unos dos años", Mercedes Balcells, investigadora del Harvard MIT.

