

Un científico español consigue 'fabricar' órganos en animales

Juan Carlos Izpisúa ya lo ha logrado en ratones / Servirá para reproducir hígados o riñones humanos en cerdos

ÁNGELES LÓPEZ / Madrid

El científico español Juan Carlos Izpisúa ha logrado desarrollar una técnica pionera que permite *fabricar* órganos en el cuerpo de un animal. En su laboratorio del

prestigioso Instituto Salk (California, EEUU), el investigador albaceteño ya ha conseguido este objetivo en experimentos realizados con ratas y ratones. Pero ahora su siguiente paso será aplicar

esta misma técnica experimental para generar hígados, riñones o corazones humanos en el organismo de un cerdo, y trasplantarlos a enfermos que necesiten estos órganos. **Páginas 43 a 45**

Reinventando el Génesis

En su laboratorio del prestigioso Instituto Salk de La Jolla (California), el científico español Juan Carlos Izpisúa está empezando a realizar los primeros experimentos en la historia de la Ciencia diseñados para fabricar órganos humanos en cerdos.

El objetivo de esta línea de investigación pionera es trasplantar estos hígados, riñones o corazones producidos en el cuerpo de estos animales a enfermos que los necesiten. Los órganos crecerán dentro de cerdos, pero se producirán siempre a partir de las células del propio paciente. Por lo tanto, su cuerpo teóricamente no los rechazaría. Estos cerdos se convertirán así en fábricas vivientes de órganos capaces de salvar vidas humanas.

Por **Ángeles López**

Ilustración de **Luis Parejo**

Izpisúa va a pedir autorización para aplicar su técnica en humanos

«Y creó Dios al hombre a su imagen, a imagen de Dios lo creó; varón y hembra los creó.» (Génesis 1,27). El hombre, al que la Biblia sitúa en el centro del universo, siempre ha intentado superar las adversidades. Desde las primeras civilizaciones, hay constancia de diferentes estrategias para hacer frente a múltiples procesos patológicos. Los papiros egipcios donde se describían recetas y fórmulas mágicas fueron, para la época, lo que ahora son los modernos artículos científicos que publican revistas biomédicas. La idea que persiguen investigadores y médicos es frenar los trastornos relacionados con el envejecimiento, como el cáncer o la enfermedad cardiovascular, o conseguir repuestos eficientes para reemplazar tejidos dañados. Esa es la finalidad de múltiples estudios de terapia celular y la última propuesta viene de la mano del cerdo. Varios grupos de investigación están apostando por este animal para que sea la *fábrica* donde se generen órganos humanos listos para trasplante, pero la iniciativa más innovadora, y prometedora, viene del investigador español Juan Carlos Izpisúa.

«Existen más similitudes entre el cerdo y el hombre que entre la rata y el ratón». Ésta era una de las conclusiones que Alan Archibald, genetista de la Universidad de Edimburgo (Escocia), extraía tras secuenciar el genoma de una especie porcina hace menos de dos años. La anatomía, la fisiología y la genética entre nosotros y el cerdo es muy parecida. De hecho, son muchas las sustancias del organismo porcino que se utilizan con fines médicos como la insulina, una hormona esencial para los diabéticos.

En los últimos tiempos, y tras conseguir clonar este animal por primera vez en el año 2000, diferentes investigadores han intentado usarlo como un *productor* de órganos. Un ejemplo es el grupo dirigido por los japoneses Hiromitsu Nakauchi e Hiroshi Nagashima, que recientemente publicó en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* la generación de un páncreas porcino en cerdos clonados. Sin embargo, la técnica de la clonación es cara y difícil de llevar a cabo. Por esto la propuesta de Izpisúa es más prometedora a la hora de poder trasladarla a la práctica clínica.

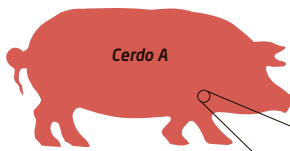
Desde su laboratorio del Salk Institute en La Jolla, California, ha desarrollado un procedimiento que dará que hablar en los próximos meses. Gracias a su técnica, ya ha logrado generar órganos en diferentes animales, tal y como expuso recientemente en una conferencia celebrada en Albacete (su provincia natal) dentro del Ciclo de Seminarios de Inves-

Así se crearán órganos humanos en cerdos

El proceso utiliza varias técnicas que se complementan

PROBADO YA CON ÉXITO
(Entre cerdos, entre ratones
y entre ratones y ratas)

APLICABLE A
LAS PERSONAS
EN EL FUTURO



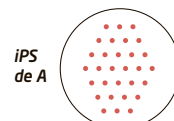
1 Se toman células de la piel del individuo al que queremos fabricar el órgano. En este caso se busca un hígado para el cerdo A

Células de la piel de A

2 Se reprograman añadiéndoles factores de crecimiento

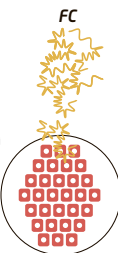
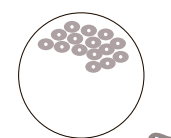
3 Este proceso convierte las células de piel en pluripotenciales, es decir, que pueden dar origen a células de cualquier tejido

TENEMOS CÉLULAS PLURIPOTENCIALES DEL DONANTE: iPS



4 Las iPS del donante se inyectan en el embrión 'sin hígado' mediante la técnica denominada complementación del blastocisto. Gracias a la falta de los genes del hígado, las iPS derivan en células hepáticas

TENEMOS UN EMBRIÓN DE CERDO 'SIN HÍGADO'



3 Este proceso convierte las células de piel en pluripotenciales, es decir, que pueden dar origen a células de cualquier tejido

3 Se eliminan los genes del hígado y la cadena vuelve a ensamblarse gracias a un sistema de reparación

2 La técnica llamada CRISPR-CAS9, a través de una enzima y un ARN guía, localiza los genes responsables de la formación del hígado

Genes del hígado

Núcleo celular donde se aloja el ADN

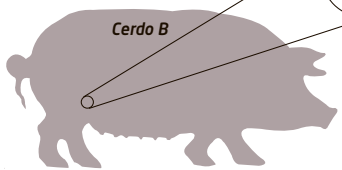
tigación en Biomedicina 2014, organizado por el Instituto Roche a la que EL MUNDO asistió.

Estas iniciativas recuerdan a los intentos que desde 1960 se han realizado para desarrollar órganos humanos dentro de animales transgénicos y que se denominan xenotrasplantes. Pero, ¿por qué volver a una idea que parece vieja? La respuesta es que la apuesta de Izpisúa dista mucho de las anteriores porque se basa en técnicas desarrolladas hace pocos meses y en el empleo de células iPS, las ideadas por el Premio Nobel de Medicina, Shinya Yamana en 2006, y que son similares a las embrionarias pero en lugar de proceder de un embrión se obtienen, tras una serie de procesos, de la piel o del pelo de un individuo.

Resumiendo mucho el proceso, la idea del hasta hace tres meses director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona se apoya en dos técnicas: la edición genómica y la complementación del blastocisto (un embrión en una fase inicial). La primera, mejorada hace un año por el neurocientífico del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) Feng Zhang (considerado por la revista *Nature* como uno de los 10 investigadores que revolucionó la ciencia en 2013), logra de manera rápida y barata lo que hace años o bien era impensable o imposible económicamente: editar el genoma.

En el trabajo de Izpisúa, esta técnica se usa para modificar el embrión de un animal, por ejemplo el cerdo, para que su ADN no genere un órgano, pongamos el hígado. Lo hace quitándole los genes responsables de ese órgano. El embrión, que de esta manera sería inviable, se complementa inyectándole otras

1 Se toma el blastocisto (embrión de cinco/seis días) de un cerdo B y se procesa el ADN celular



Blastocisto de B

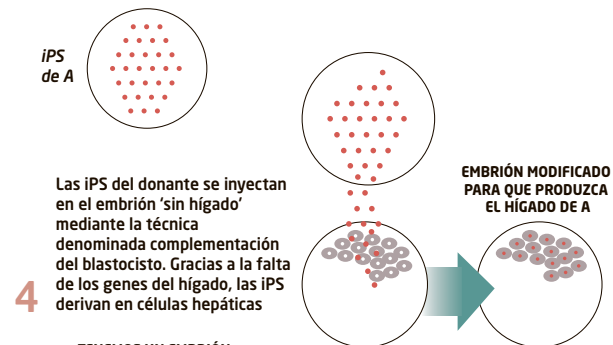
células. Ese segundo paso se hace con las iPS de otro cerdo (que en un futuro podría ser de una persona), es decir, se toman células de la piel de otro animal y se modifican para regresarlas a un estadio más primitivo. Al insertarlas en el embrión carente de ese órgano, se diferenciarán en aquellas que formarán un hígado. Éste pertenecería, genéticamente hablando, a ese segundo animal o, si se lograra, a la persona que donó las células de su piel, por ejemplo un paciente que necesita un trasplante de hígado. Según afirmaba el investigador en Albacete, ya han conseguido generar órganos así con animales de la misma especie (entre ratones o entre cerdos) y con especies diferentes, entre rata y ratón.

La idea es aprovechar el nicho donde crecen los órganos dentro del cuerpo del animal porque, como explicaba Izpisúa en su conferencia, el principal problema de las

estará en superar dos retos. Por un lado, hay que identificar todos los genes responsables de la formación de un órgano en un animal, porque si no se logra podría formarse, por ejemplo, un hígado un 80% humano y un 20% porcino. La otra barrera es evitar el rechazo del órgano *criado* en un animal aunque de origen humano. Son dos problemas que el equipo de Izpisúa pretende solucionar tras obtener las aprobaciones de los protocolos y permisos necesarios de las autoridades americanas, algo en lo que están envueltos ahora para iniciar su propuesta de desarrollar órganos humanos en cerdos.

No obstante, los intentos por lograr órganos de laboratorio no han terminado. Uno de ellos es el que dirige la investigadora Doris Taylor, directora del departamento de Investigación en Medicina Regenerativa del Instituto del Corazón de Texas (EEUU), en colaboración con el Hospital Gregorio Marañón y la Organización Nacional de Trasplantes, con el que pretenden realizar órganos fuera del cuerpo.

«Estamos a punto de publicar los resultados sobre este proyecto», señala Francisco Fernández-Avilés,



TENEMOS UN EMBRIÓN DE CERDO 'SIN HÍGADO'

ARN

células fabricadas en el laboratorio (y, por tanto, de esos órganos) es que aunque parecen idénticas a las del cuerpo humano, no lo son. «Somos un organismo multicelular y las células necesitan hablar con otras, necesitan un entorno adecuado y preciso para diferenciarse de una determinada manera. Si las hacemos crecer solas en la placa de Petri, quizás no funcionen igual que las naturales», señalaba.

Para poder trasladar este experimento al humano, la clave del éxi-

uno de los principales investigadores españoles de esta investigación y jefe del Servicio de Cardiología del hospital madrileño. Este ensayo, que nació a finales de 2010 y que tiene una duración de cuatro años, consiste en utilizar el esqueleto de órganos como el corazón, procedente de un donante cadáver al que le eliminan todas las células y se vuelve a repoblar con células madre adultas de un paciente. «Nuestro trabajo es usar células madre de la médula ósea, de la grasa y del propio corazón para que sean éstas las que *vistan* de nuevo el corazón, un órgano muy complejo porque está formado por muchos tipos celulares como las musculares o cardiomiocitos (las más conocidas), las que forman los vasos, las responsables de los tejidos de conducción y las que dan soporte».

A través de un biorreactor, una

máquina que mantiene un ambiente, simulan la situación del cuerpo humano, «hasta cierto punto, claro, y siempre con mucha imperfección». Cuando esté superada esta etapa, «habrá que ir a un modelo de animal grande, que seguramente será el cerdo, para ver si realmente el órgano creado funciona al trasplantarlo», explica este cardiólogo. El fin último de su equipo es lograr un banco de órganos o matrices para quien los necesite. Actualmente, en España hay 5.500 personas en lista de espera, de las que entre el 4% y el 6% muere antes de encontrar un donante, según cifras de la ONT. Se estima que en el mundo un millón de personas podría estar a la espera de un trasplante.

Este equipo no es el único involucrado en la creación de órganos en el laboratorio. Uno de los principales impulsores de esta estrategia es Anthony Atala, del Instituto de Medicina Regenerativa de la Universidad Wake Forest (Winston-Salem, Estados Unidos), y que ha logrado desarrollar múltiples tejidos a través de diferentes estrategias como el cultivo celular o el de las impresoras en 3D. De esta manera, ha desarrollado vejiga, tráquea, tejido para piel

Inquietud y esperanza

YOLANDA GÓMEZ SÁNCHEZ

La investigación biomédica ha alcanzado resultados inimaginables en un tiempo todavía reciente. Es, además, un caudal de nuevas posibilidades que parece inagotable. Pero la investigación biomédica y sus resultados son también un ámbito de inevitable controversia por las implicaciones en la vida de las personas y en la propia sociedad. Baste recordar los debates generados por la investigación con células madre embrionarias y antes algunas técnicas de reproducción asistida o la propia clonación. En este contexto, la medicina regenerativa incorpora extraordinarias posibilidades y ha conseguido logros indiscutibles en campos como la renovación y en la terapia celular hasta incidir plenamente en la posibilidad de producir órganos completos en laboratorio. El fin no puede ser más loable, pues persigue conseguir aplicaciones terapéuticas sin la dependencia directa de la obtención de órganos humanos compatibles con el paciente. Órganos siempre escasos que obligan a los enfermos a interminables esperas, un porcentaje de las cuales tienen un desenlace fatal. Sin embargo, el objetivo de conseguir órganos *in vitro* resulta altamente complejo y se han logrado avances no exentos de riesgos y retrocesos. La investigación en búsqueda de alternativas se ha redirigido hacia la posibilidad de crear órganos humanos dentro de un organismo animal. Los trabajos de Hiromitsu Mitsuoka, de la Universidad de Tokio, abrieron una tímida puerta en este sentido, sugiriendo un futuro escenario donde podrían obtenerse órganos humanos en animales como el cerdo o la oveja, sin excluir la posibilidad de que la regeneración de órgano completo se lleve a cabo en el propio humano que lo necesita. Ahora, el investigador español Juan Carlos Izpisua desde su laboratorio en el Instituto Salk propone otro método para fabricar hígados, riñones, pulmones, etc. listos para trasplantes en el interior del cerdo. Este alud imparable de oportunidades y avances biomédicos demanda un debate en nuestra sociedad basado en una información clara, transparente y veraz que permita la adopción de decisiones basadas en realidades. Una ponderación

lar en humanos vendrán de ensayos como el aprobado en Japón. «Algunos tipos de trasplantes celulares (con células creadas *in vitro* a partir de las técnicas de reprogramación) tendrán éxito, por ejemplo en el caso de la degeneración macular, o en enfermedades hepáticas donde el trasplante de células parece más efectivo».

En cuanto a los posibles receles éticos que podrían generarse con trabajos como el ideado por Izpisua, el investigador del CNIO señala que, sin conocer a fondo este trabajo, «el intentar regenerar tejidos y órganos dentro del cuerpo no me parece que plantee ningún problema ético. Hoy en día las células pluripotentes se obtienen de una manera que no conlleva ningún problema ético, pues no se usan óvulos ni se generan embriones».

De la misma opinión es Carlos López Otín, catedrático de Biología Molecular de la Universidad



FUENTE: Elaboración propia. Isabel González / EL MUNDO

y riñones, aunque estos últimos no son funcionales.

La dificultad de recrear el ambiente del cuerpo humano por un lado o el ir más allá de estructuras sencillas, como las creadas por Atala, hace que otros grupos busquen soluciones alternativas para órganos complejos, como la mencionada de Izpisua o la que han puesto en marcha en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). El equipo que dirige Manuel Serrano, director del programa de Oncología molecular del CNIO, publicó hace unos meses en *Nature* la que puede ser una opción futura a la creación de órganos en el laboratorio. «Nosotros estamos ahora centrados en entender la regeneración celular usando los factores de reprogramación de Yamanaka directamente dentro del organismo. Es una incógnita, nadie sabe cuánto se podría mejorar la regeneración natural de los tejidos y órganos en mamíferos. Cuando se entienda, se podrá manipular *in situ* y reactivar el proceso para favorecer la regeneración. Pero aún estamos lejos de eso», afirma a este periódico.

Serrano considera que las noticias más inmediatas que dará la aplicación de la terapia celu-

rigurosa de los bienes e intereses implicados, entre los que los derechos de los pacientes deben ocupar un lugar prioritario. Si bien es verdad que no podemos perder ninguna oportunidad de mejorar la vida de estos mismos pacientes, es igualmente cierto que no podemos tampoco gravar su presente y su futuro con utopías irrealizables que, en muchas ocasiones, inundan las páginas de periódicos y las pantallas de los espectadores. Para ello, hay que seguir trabajando en la construcción de un sistema de relaciones entre la ciencia y la sociedad que garantice a todos, particulares, instituciones, empresas y, al fin, a toda la sociedad, un marco específico de seguridad y libertad. De seguridad, por un lado, sobre lo que se puede esperar de cada técnica o terapia; de libertad, por otro, para que los pacientes y sus familias puedan adoptar decisiones informadas y responsables sobre cada opción terapéutica y, para que la propia sociedad pueda acoger, desde el pluralismo y el respeto, la defensa de valores y derechos comunes.

Yolanda Gómez Sánchez es catedrática de Derecho Constitucional de la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) y catedrática Jean Monnet *ad personam*.

JUAN CARLOS IZPISUA / Bioquímico

Un apasionado de la investigación



Juan Carlos Izpisua (Hellín - Albacete, 1960) es un bioquímico y farmacéutico de formación que lleva dedicado más de media vida a la investigación. Sus logros le llevaron en 1993 al Instituto Salk en La Jolla (California) donde dirige el Laboratorio de Expresión Génica y en 2004 a la dirección del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, donde dimitió el pasado mes de enero por falta de apoyo institucional. A la pasión por encontrar soluciones para enfermedades incurables y la perseverancia que le lleva a trabajar 15 horas diarias, se une ahora un interés personal: una enfermedad autoinmune le está destruyendo sus riñones. Pero su finalidad no es egoísta, pues no busca una terapia para su sistema inmunológico, sino que va más allá. «Estar cerca de otros pacientes me motiva todavía más», reconocía a este periódico hace unos meses.

de Oviedo, «si se transmite la información adecuadamente, la reprogramación celular no plantea ninguna barrera ética seria. Las formas de tratar se están sofisticando porque los problemas son complejos. Esta técnica no presenta tantas cuestiones éticas como podría tener por ejemplo la transferencia nuclear [más conocida por clonación terapéutica]».

Este investigador señala que junto con la reprogramación ideada por Yamanaka, la secuenciación completa de genomas del cáncer o de enfermedades hereditarias, en la que su grupo ha logrado descubrimientos muy destacables sobre leucemia y melanoma, constituyen los grandes avances en biomedicina de los últimos años. En cuanto a su aplicación clínica, «aunque todo va más lento de lo que nos parece, esta tecnología creada es transformadora. Porque ahora se empiezan a descubrir las causas genéticas de las enfermedades, lo que implica consejos a los pacientes sobre medidas preventivas».

Habrà que esperar todavía muchos años para confirmar que el hombre ha logrado una meta divina: piezas de repuesto para pacientes y para alargar la vida humana.