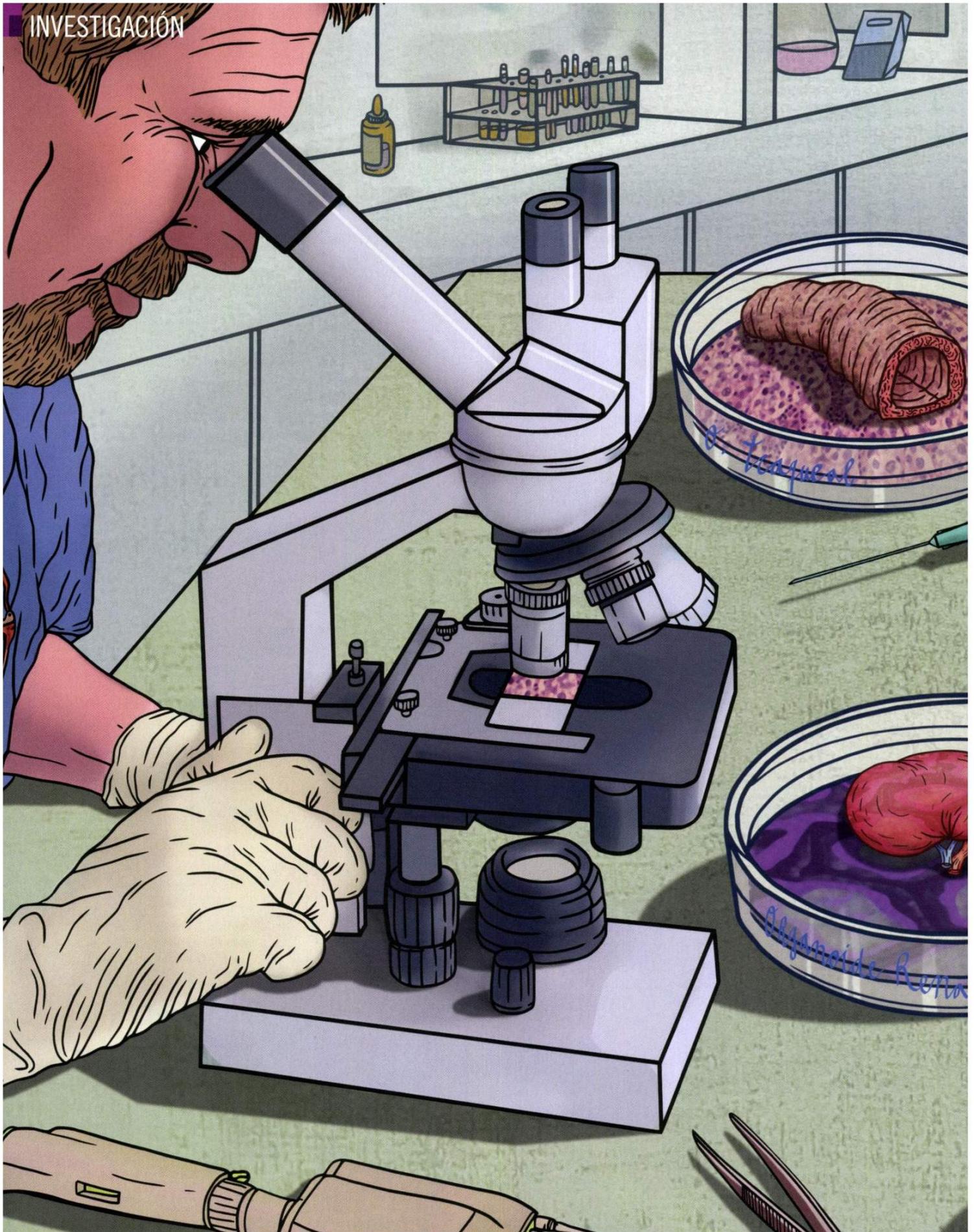


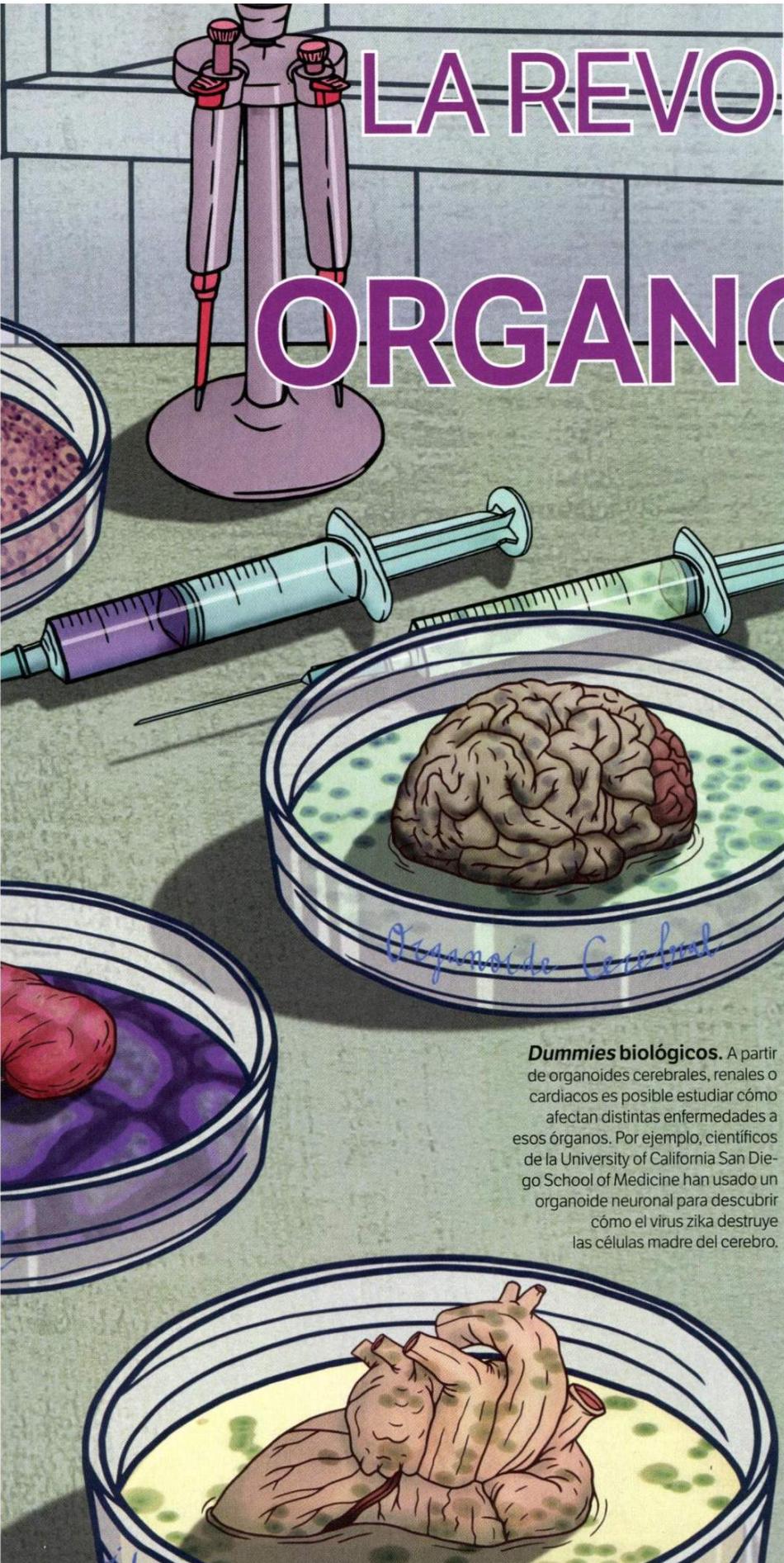


INVESTIGACIÓN





1 Junio, 2016



LA REVOLUCIÓN DE LOS ORGANOIDES

Estos *engendros* vivos, obtenidos a partir de células madre, presentan la misma estructura y funcionamiento de un órgano, lo que permitirá probar terapias y, en el futuro, fabricar tejidos.

Un reportaje de VERÓNICA FUENTES

Cuando en 1818 Mary Shelley publicó *Frankenstein o el moderno Prometeo* –te lo contamos en la sección *Días contados*, en este mismo número (pág. 106)–, su imaginación no llegaba a alcanzar lo que casi dos siglos después los científicos son capaces de lograr en un laboratorio. La invención de los llamados organoides es, sin duda, uno de los avances recientes más notables y, salvando las distancias, supone dar un paso más hacia ese concepto de hombre artificial que perseguía Victor Frankenstein en la obra de ficción. En este caso, la idea consiste en recrear el funcionamiento de distintos órganos a partir de tejidos derivados de células madre que se comportan como la viscera real. Para Núria Montserrat, investigadora del Instituto de Bioingeniería de Cataluña, “hoy en día su principal uso es el de probar fármacos que eviten la progresión de enfermedades y el de comprender cómo se desarrollan nuestros tejidos y órganos”.

En el laboratorio de Montserrat trabajan con miniriñones generados a partir de células reprogramadas de pacientes con problemas de riñón. “Gracias a ellos podremos realizar estudios de toxicidad de medicamentos que luego se utilizarán en la práctica clínica”, añade la experta. >>

Dummies biológicos. A partir de organoides cerebrales, renales o cardíacos es posible estudiar cómo afectan distintas enfermedades a esos órganos. Por ejemplo, científicos de la University of California San Diego School of Medicine han usado un organoide neuronal para descubrir cómo el virus zika destruye las células madre del cerebro.



1 Junio, 2016

INVESTIGACIÓN

» Todo comenzó en el Instituto Hubrecht de Utrecht, en los Países Bajos. En 2009, Hans Clevers, un especialista en biología del desarrollo y células madre de esta institución y su equipo describieron por primera vez un organoide de ratón. Hoy, las investigaciones del que es considerado el padre de los organoides se encuentran muy avanzadas. Según Sylvia F. Boj, una científica catalana que forma parte del grupo de Clevers, “en apenas dos años, los usaremos para determinar la respuesta a medicamentos en pacientes con fibrosis quística y, algo después, con cáncer de colon”. Es más, pronto estarán disponibles organoides sobre prácticamente todos los tejidos epiteliales.

“Hay gente trabajando en mama, próstata, pulmones... Con estas partes corporales, sin embargo, el proceso es más complejo, pues tienen una capacidad regenerativa muy inferior a la de los epitelios intestinales”, indica Boj.

CON LAS MISMAS FUNCIONES QUE LA PIEZA ORIGINAL

El profesor de Medicina Regenerativa Takanori Takebe, de la Universidad Nacional de Yokohama, en Japón, lleva años trabajando con organoides de hígado. “Estamos a punto de establecer un proceso de fabricación altamente eficiente para enfermedades pediátricas y, junto con este avance, planeamos implantar por primera vez un ensayo clínico en humanos para 2019 o 2020”, asegura Takebe. Este afirma que el siguiente paso consistirá en examinar la importancia de los órganos o tejidos vecinos. “El hígado, por ejemplo, se conecta con el sistema biliar y, finalmente, con el intestinal. Este tipo de conectividad es fundamental para asegurar el desempeño y la persistencia de los tejidos, aunque aún no sabemos cómo funciona”, recalca.

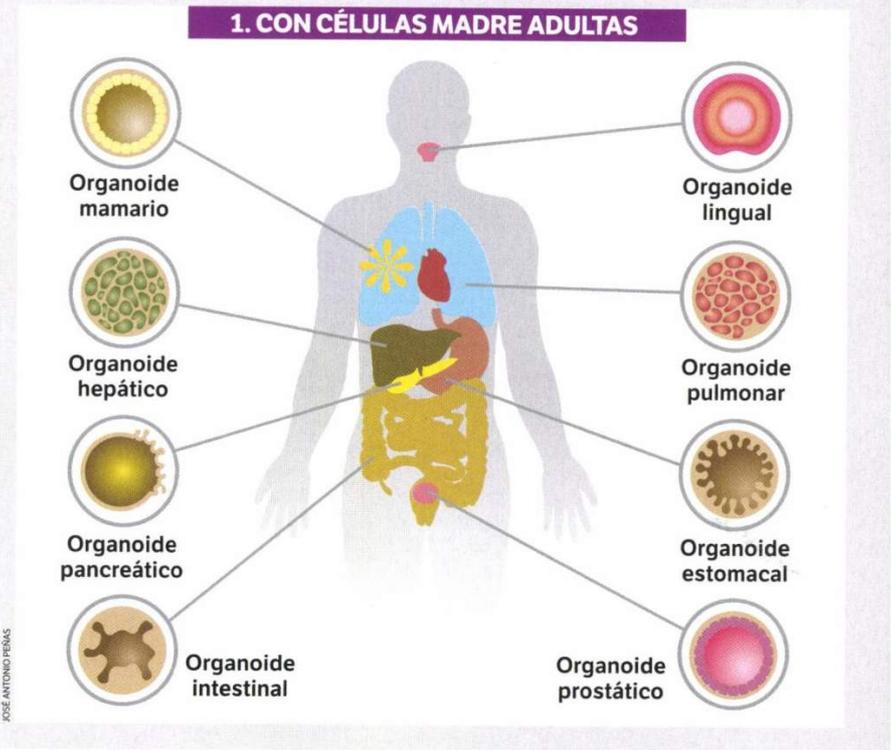
En todo caso, el modo en que se genera un organoide debe imitar los procesos

Dos técnicas para su cultivo en laboratorio

Los organoides se desarrollan a partir de cultivos celulares a los que se confiere una estructura tridimensional. Se puede partir de células madre adultas de los órganos en cuestión, pero

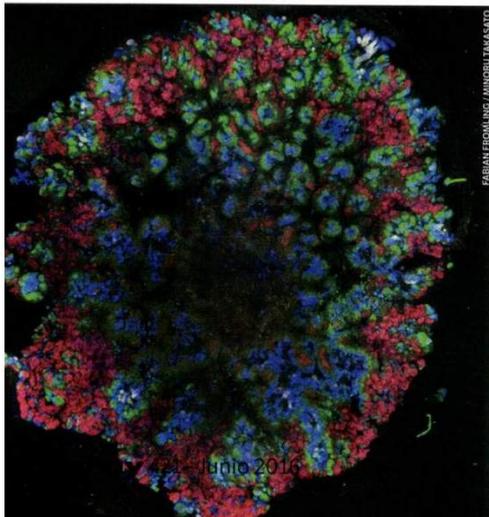
también se usan células madre embrionarias (ESC), tomadas de un blastocisto; o pluripotentes inducidas (iPSC), que permiten generar casi cualquier tejido a partir de una célula somática –o

sea, no reproductora-. De unas y otras se obtienen distintas capas germinales: el ectodermo da origen a organoides del sistema nervioso, y el endodermo, a los de intestino, pulmones, hígado...



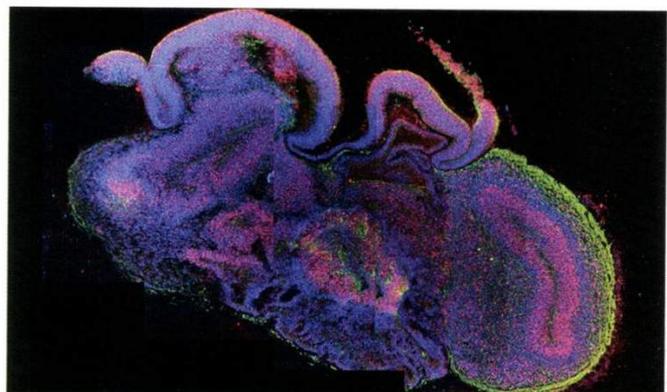
que se dan durante el desarrollo embrionario. Para ello, ha de llevarse a cabo un complejo ejercicio de coordinación, en el que se incorporan y se hacen madurar distintos tipos de células. “Conseguir un calco de la organización real es muy complicado”, expone Antonio Bernad, investigador del Departamento de Inmunología y Oncología del Centro Na-

cional de Biotecnología, en Madrid. “Sin embargo, esto no es impedimento para obtener organoides que demuestren una función similar a la que se conoce del órgano completo, y, por tanto, un modelo muy superior a los sistemas de diagnóstico actuales”, añade Bernad. La utilidad plena de los organoides se plantea a largo plazo, pero ¿qué tenemos a día de hoy?

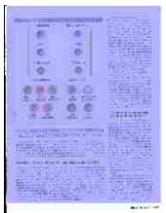


PABAN FREILING / MIMORU TAKASATO

Miniórganos. Unos investigadores del Instituto de Biotecnología Molecular de Austria han construido un organoide que muestra el desarrollo de las regiones cerebrales –derecha-. En él se aprecian incluso las neuronas –en verde-. A la izquierda, un organoide renal obtenido a partir de células madre pluripotentes.

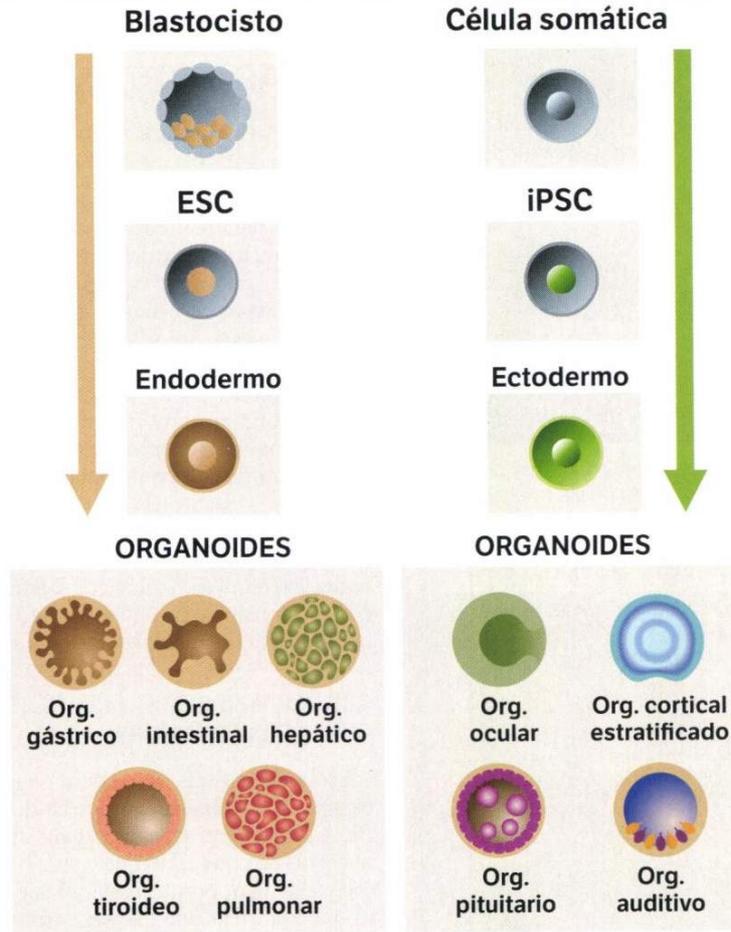


MADLINEA LANCASKEI / IMBA



1 Junio, 2016

2. A PARTIR DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS Y PLURIPOTENTES



Clevers y sus colaboradores ya han publicado estudios de este tipo relacionados con tumores de colon y páncreas, y preparan otros sobre los de mama y pulmón. En definitiva, esta técnica ayudaría al oncólogo a concluir qué tratamientos serían efectivos para cada enfermo. Y es que, hoy por hoy, no existe una prueba que permita conocer cuáles servirían mejor entre las disponibles para cada enfermedad y en cada país. En realidad, su elección suele estar condicionada por la edad y el estado de salud del paciente, unos factores que pueden dar pistas sobre su tolerancia hacia un procedimiento más o menos agresivo. “Queremos que los organoides refuercen la toma de decisiones. Y para eso estamos llevando a cabo ensayos clínicos retrospectivos, porque en primer lugar tenemos que demostrar su utilidad”, afirma Boj.

Antes de impartir el tratamiento, se obtiene una biopsia del tumor para generar los organoides. Luego, tanto el paciente como la estructura generada reciben el procedimiento seleccionado por el médico. El objetivo es que, al final del ensayo clínico, se comparen los casos de las personas que reaccionaron a la terapia y los de aquellas que no lo hicieron y se establezca si los organoides sirvieron para predecir dicho comportamiento.

SI NO FUNCIONA CON LOS MODELOS, NO LO HARÁ CON LOS PACIENTES

“Ahora mismo, la probabilidad global de que un afectado responda a la terapia es de un 30 % cuando se basa en la decisión del oncólogo. Si conseguimos que con el uso de los organoides esta aumente a entre el 50 % y el 70 %, el cambio será lo suficientemente importante como para convencer a las autoridades de que se utilicen en el diagnóstico”, explica Boj. Y añade: “Sabemos que las pruebas realizadas con organoides in vitro no garantizan al cien por cien que vaya a ocurrir lo mismo en pacientes, pero si los exponemos a un fármaco directamente y este no funciona, tampoco lo hará en una persona; de eso sí estamos convencidos. Se trata de ahorrar sufrimiento y optar siempre por la alternativa más efectiva”.

En el futuro, es posible que los organoides no solo se empleen en el cribado de fármacos. Algunos expertos sostienen que jugarán un papel destacado en medicina regenerativa. Por ejemplo, antes de una década, Clevers espera que se pueda tomar una biopsia de un paciente con una enfermedad hepática de origen genético, generar organoides en el »

OFRECEN RESULTADOS MUCHO MEJORES QUE LOS SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO ACTUALES

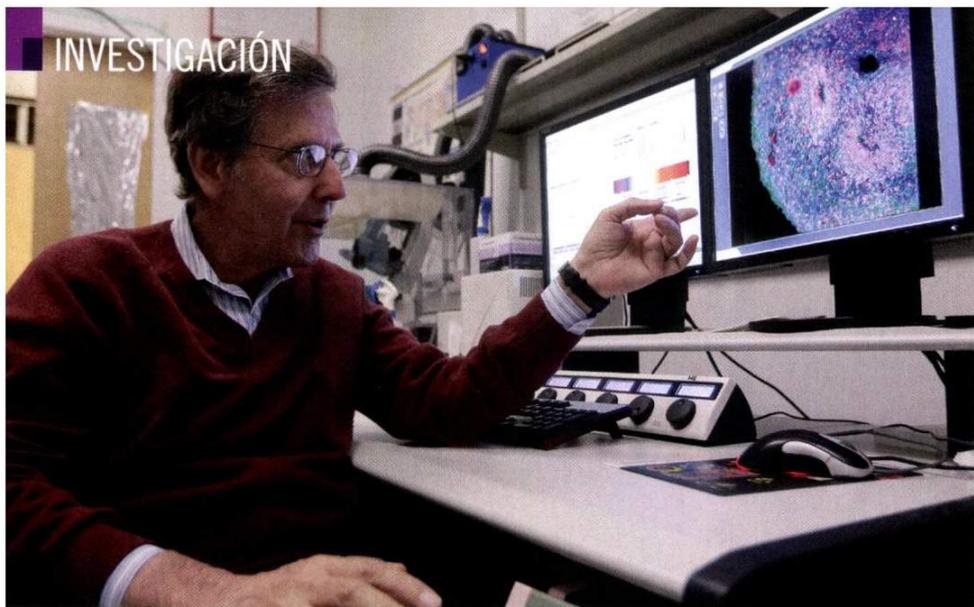
El pasado mes de abril, un equipo de investigadores del Centro Alemán de Enfermedades Neurodegenerativas (DZNE), en Bonn, anunció en la revista *Stem Cell Reports* que había conseguido cultivar organoides de retina a partir de células madre humanas y de ratón. Este avance permitirá conocer mejor cómo se desarrolla este tejido y las técnicas que se pueden poner en práctica para repararlo, sobre todo en el caso de ciertas enfermedades, como la ceguera asociada a la edad.

UNA ESTRATEGIA PARA OPTIMIZAR LOS TRATAMIENTOS CONTRA EL CÁNCER

Los actuales sistemas de cribado o *screening* de medicamentos, unas técnicas que se emplean para probar muy rápido la eficacia de estos, se basan fundamentalmente en el estudio de cultivos en laboratorio. En ellos, sin embargo, no suelen darse las interacciones entre células que se producen en una estructura tridimensional. En este sentido, los organoides pueden suponer un gran adelanto. Eso sí, los expertos señalan que para que su uso en el cribado de nuevos agentes terapéuticos sea eficaz será necesario emplear grandes cantidades de ellos. “Su utilidad en terapia celular dependerá de los resultados que se obtengan en ensayos preclínicos reglados, esencialmente en animales grandes, cuando sea posible realizarlos, pero pueden estar en uso en poco tiempo para refinar el *screening* de nuevas terapias”, indica Bernad. Boj coincide con él: “Con esta tecnología se podrían hacer crecer tumores de pacientes en el laboratorio y probar fármacos para comprobar su eficacia”.



1 Junio, 2016



INVESTIGACIÓN

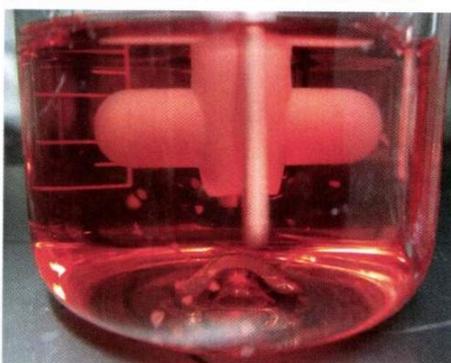
ALGUNOS EXPERTOS CREEN QUE SE PODRÍAN USAR PARA OBTENER TEJIDOS A LA CARTA

tejidos, como el cartilago del menisco y los islotes pancreáticos, con una enorme importancia terapéutica, que para proporcionar un órgano completo destinado a su trasplante”, matiza Bernad.

Por su parte, Boj señala que, aunque a largo plazo sí podrán usarse para trasplantes, lo que no se va a hacer es producir un órgano con la misma forma que tiene en nuestro cuerpo. “No se trata de generar un hígado en una placa, extraer el enfermo y sustituirlo por el nuevo, sino de hacer crecer todas las células necesarias para trasplantarlas y que de forma natural reemplacen a las que fallan o ya no sean funcionales”. Ello, en todo caso, no tendrá lugar antes de cinco años.

Estudio sesudo. Arnold Kriegstein, un especialista en células madre de la Universidad de California, en San Francisco, muestra el organoide cerebral de un enfermo de lisencefalia, dolencia que puede causar problemas psicomotores. Aquel servirá para estudiar el desarrollo de la enfermedad. Para fabricar estos organoides, los tejidos obtenidos a partir de las células madre se sumergen en un gel especial y se transfieren a un biorreactor –abajo– que favorecerá la absorción de los nutrientes.

MAGDALENA RENNER / IMBA



LOS ÓRGANOS BIOARTIFICIALES SE TOPAN CON DON DINERO

Eso sí, las listas de espera seguirán existiendo. “Primero, porque las dificultades de generar algunos órganos serán mayores en unos casos que en otros; y en segundo lugar, porque el tiempo necesario para fabricar uno que sea compatible con un enfermo determinado hará que, en los pacientes en los que el trasplante se requiera con cierta urgencia, haya que seguir recurriendo a la donación tradicional”, aclara el doctor Matesanz desde la ONT.

Lo más probable es que ambas formas de obtención de órganos –donación y fabricación– convivan durante mucho tiempo. Incluso en España, una potencia mundial si nos referimos a la donación de órganos, entre un 4% y un 6% de los pacientes que se encuentran en lista de espera fallece sin haber sido trasplantado o soporta retrasos muy prolongados. “La creación de órganos bioartificiales sería un gran avance. Sin embargo, como desgraciadamente ocurre con otras muchas cosas, trasladaría el problema de la escasez de órganos a la dificultad o imposibilidad de financiarlos”, concluye el doctor Matesanz.

Eso sí, podemos ser atrevidos: imaginemos un futuro en el que los obstáculos se superan y ya no dependamos de las donaciones de órganos. No ocurre muchas veces, pero la ciencia también puede ganarle alguna carrera a la ficción. ■

» laboratorio y corregir el fallo que la causa. “Todo ello con la ventaja de que, como estamos trabajando con células del propio afectado, no debería existir riesgo alguno de rechazo inmunológico”, apunta Boj.

LAS PRÓXIMAS SUPERESTRELLAS DE LA MEDICINA REGENERATIVA

También resultan prometedoras –y controvertidas– las investigaciones de Rene Anand, profesor en el Departamento de Neurociencia de la Universidad Estatal de Ohio, en EE. UU. Anand está interesado en el desarrollo de organoides cerebrales para estudiar el autismo, la adicción a las drogas y el párkinson. “Ya hemos hecho nuestro primer organoide cerebral a partir de las células de la piel de un paciente con esclerosis tuberosa y alzhéimer”, comenta Anand. Sin embargo, sus estudios aún no han sido publicados y revisados por otros científicos, pues, según indica, se encuentra a la espera de patentar la técnica que ha empleado.

Los organoides también podrían cambiar el modo en que entendemos los trasplantes. ¿Cuál será su papel en estas intervenciones, sobre todo en países como España, que ya supera las 100.000 intervenciones de este tipo y donde cada año aumenta el número de donantes? Rafael Matesanz, director de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), asegura que “es la vía más realista para la generación futura de órganos, aunque todavía no se pueda decir qué orientación va a ser la más adecuada”.

En opinión de Bernad, para fabricar un órgano que pueda ser trasplantado, “el principal obstáculo es la adecuada vascularización y estructuración de los tejidos; las células necesitan vasos sanguíneos que las nutran y recojan sus productos de desecho. Esto es un requerimiento esencial para la supervivencia del organoide tras su trasplante”. Aunque todo apunta a que es algo plausible, habrá que esperar para ser testigos de semejante avance. “Estas técnicas parecen más adecuadas para la generación de