



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

La impresora de órganos

Ficciones y realidades de la producción de tejidos artificiales

Dra. Romina Carnevale

romicarnevale@gmail.com

Recibido: 17 de mayo de 2010

Aceptado: 27 de mayo de 2010

[Versión para imprimir](#) 

Gotas con miles de células, en lugar de tinta, caen de los cabezales sobre una superficie gelatinosa. Como las gotas que formaban al exterminador de la famosa Terminator, las células se asocian y arman una estructura en tres dimensiones. A diferencia del protagonista de ciencia ficción, la bio-impresora fue diseñada para intentar salvar la vida de millones de personas. Sin embargo, los especialistas advierten que la ilusión de producir un órgano está aún lejos de concretarse.

ORGAN PRINTING

Fictions and realities in artificial tissue engineering

Drops of cells instead of ink are automatically dispensed over a hydrogel layer. Like those of the liquid killer in the famous Terminator movie, the drops join to form a three dimensional structure. In contrast to the science fiction movie character, the bioprinter was designed to save millions of lives. However, experts warn that the illusion of producing an organ is still far from completion.

Palabras claves: ingeniería de tejidos, células madre, tejidos y órganos artificiales

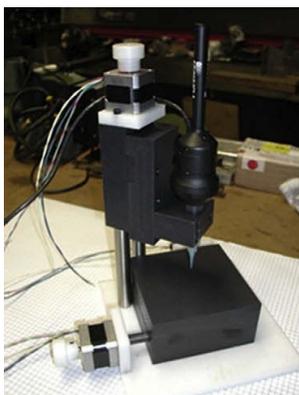
La “impresora de tejidos”

Injertos artificiales de piel, cartílago y hueso. Córneas, vejigas y hasta vasos sanguíneos. La ingeniería de tejidos no deja títere con cabeza. Con la aspiración de construir órganos y regenerar tejidos, se atreve a combinar la biología con la arquitectura y la ingeniería. Aquí, una de sus últimas y más audaces apuestas: una impresora de chorro de tinta modificada que promete producir cualquier parte de nuestro cuerpo.

Imaginar que en lugar de una hoja impresa sale una lámina de piel parecería apropiado sólo en la mente del director cinematográfico James Cameron, concentrado en dirigir su próxima película de ciencia ficción. Sin embargo, los trabajos del doctor Vladimir Mironov, de la Universidad de Carolina del Sur en Estados Unidos, demuestran que nuestra protagonista ya imprimió sus primeros tejidos.

Imprimir en 3D

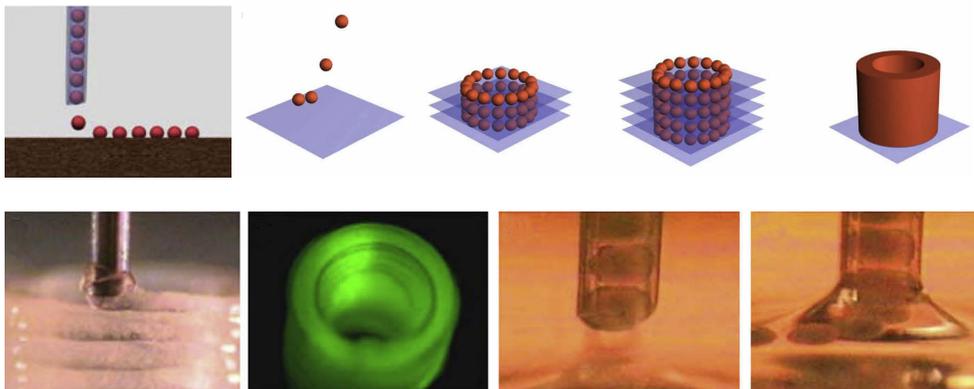
Una tecnología propia de arquitectos e ingenieros, que cumplieron el sueño de materializar sus diseños directamente desde la computadora. ¿Cómo? Con impresoras que colocan capa por capa el material deseado en el lugar indicado. Ahora bien, de maquetas a órganos hay un trecho, pero no lo suficientemente largo como para evitar que Mironov junto al doctor Gabor Forgacs de la Universidad de Missouri en Estados Unidos adapten esta tecnología a la medicina regenerativa y de trasplantes.



Bioimpresoras.

(Fuente: página web del Dr Mironov, en el servidor de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur, con permiso del autor http://www.musc.edu/bioprinting/html/how_to.html).

“Utilizan un brazo robótico que, en lugar de tinta, coloca células”, explica el doctor Pablo Argibay, Director del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano, y el primero en la Argentina en mantener con vida a una persona en espera de un trasplante hepático, mediante la utilización de un xenotrasplante con un hígado de cerdo. Las gotas de bio-tinta con grupos de miles de células, llamados esferoides, caen en forma precisa y automática sobre una superficie gelatinosa. Este gel biodegradable, o matriz, funciona como papel biológico sobre el cual la impresora dirige y coloca cada gota, según le indique el mapa del órgano en cuestión. Al igual que los cartuchos de tinta negra y de color, los diferentes tipos celulares necesarios se colocan en los cabezales. “El robot programado y dirigido por computadora coloca alternativamente una capa de células y una de matriz”, describe Argibay.



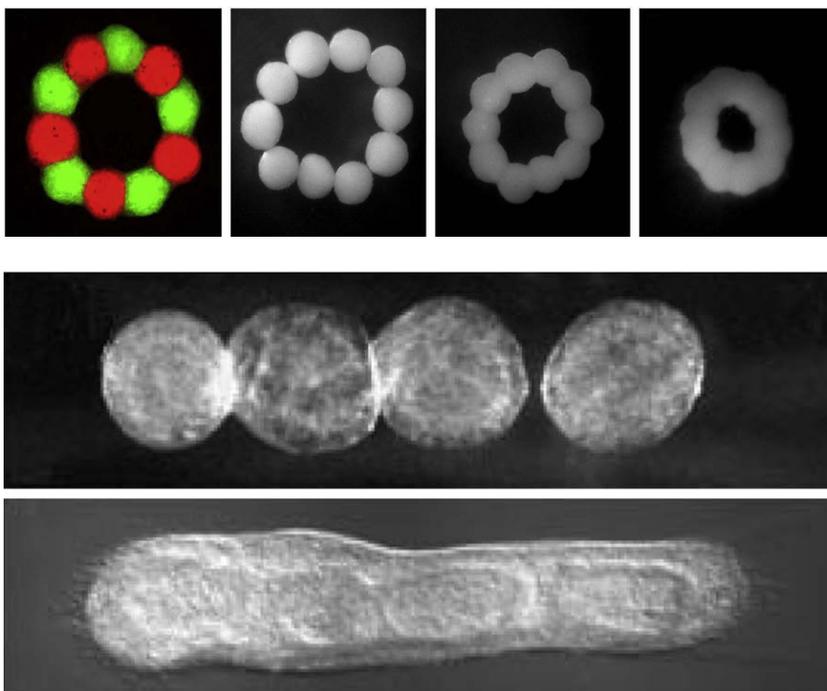
Esferoides colocados capa por capa por la bioimpresora.

(Fuente: página web del Dr Mironov, en el servidor de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur, con permiso del autor http://www.musc.edu/bioprinting/html/how_to.html).

Lo más llamativo de esta técnica, tal vez, sea el uso de una tinta de células. Pensar en tejidos que se comportan como líquidos es como si en algún punto nos asemejáramos a aquel exterminador de película. Según el investigador Malcolm Steinberg de la Universidad de Princeton en Estados Unidos, los tejidos embrionarios en desarrollo, al estar en suspensión, se redondean y actúan como gotas. Esas gotas de células agrupadas pueden fusionarse para formar los órganos y tejidos del embrión. Inspirado en estos trabajos, Mironov diseñó una tinta

de células para la bio-impresora. Utilizó esferoides, que son grupos de células con una organización similar a la de un tejido, un minitejido.

Precisamente en la Argentina se hizo algo similar. “En efecto, aquí diseñamos minihígados de cerdo (esferoides multicelulares y funcionalmente activos), para llenar un dispositivo externo que podría mantener con vida a un chico en espera del trasplante por hepatitis fulminante”, detalla Argibay, y aclara: “Cultivamos células hepáticas de cerdo en condiciones especiales que les permiten crecer espontáneamente en forma tridimensional. No es una ingeniería tisular guiada, ni pretende llegar a la complejidad de un órgano”.

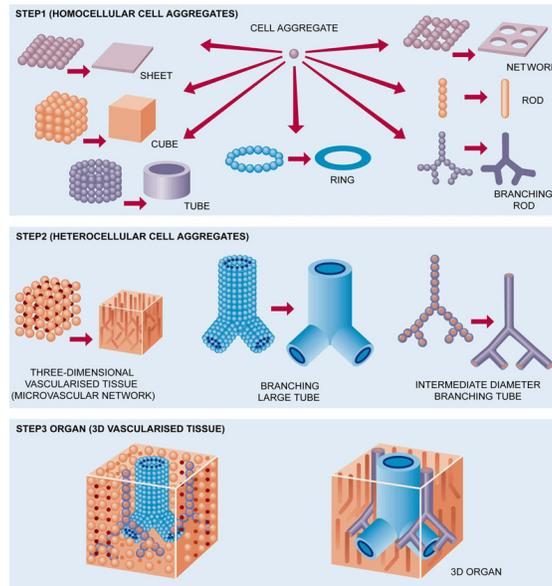


Secuencia de la formación de un anillo vascular por fusión de esferoides de células musculares humanas.

(Fuente: página web del Dr Mironov, en el servidor de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur, con permiso del autor http://www.musc.edu/bioprinting/html/how_to_.html).

La impresora ambiciosa

En su último trabajo, publicado en la revista *Biomaterials* a principios de este año, Mironov plantea la posibilidad de que las gotas de bio-tinta, colocadas lo suficientemente cerca, se fusionen, pasen de un mini a un macrotejido y así materializar un órgano.



Mapa para la impresión de un órgano.

(Fuente: página web del Dr Mironov, en el servidor de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur, con permiso del autor http://www.musc.edu/bioprinting/html/how_to_.html).

Sin embargo, Argibay considera que la impresión de tejidos no es el camino a seguir. “Es una simplificación excesiva. Es reducir el desarrollo de un órgano a la unión de células y matrices a partir de un diseño, como lo haría un ingeniero para armar un auto”, remarca. Al contrario, el especialista indica que un órgano es un conjunto de procesos, señales y conexiones entre las células que lo conforman. “Jugaría al revés. Partiría de las células, que ellas crezcan y guíen ese crecimiento, que produzcan su propia matriz”.

El doctor Juan Carlos Calvo, director del laboratorio de Química de Proteoglicanos y Matriz Extracelular de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, afirma: “No es simplemente colocar las células en un orden tridimensional. Se pueden lograr pequeñas estructuras funcionales, pero hasta el órgano completo es un salto muy grande”. Por su parte,

Argibay declara: “No sabemos dónde debería ubicarse cada esferoide”. Ambos especialistas coinciden en que la posición de las células se relaciona con su función. “Hay células cercanas a los vasos sanguíneos y otras más lejanas, que no hacen exactamente lo mismo. Las enzimas presentes en cada una varían, porque si estuvieran en la misma, sería un desastre”, ejemplifica Calvo, experto en tejidos y matriz extracelular.

La regeneración de piel es la vedette de la ingeniería de tejidos. Robando cartel le siguen los injertos de cartílago y hueso. ¿Por qué ellos sí y un riñón no? Porque son “básicamente sistemas mecánicos”, esclarece Argibay. “Es decir, armar una capa de tejido con células y matriz es factible. De hecho, se aplica en la clínica y funciona” afirma el investigador. Incluso, el grupo de Anthony Atala, de la Universidad de Harvard en Estados Unidos, logró transplantar vejigas artificiales producidas íntegramente por ingeniería de tejidos. En cambio, para Argibay, llegar a una estructura que logre dar respuestas complejas frente a un mar de señales endócrinas, como lo deberían hacer el páncreas y el hígado, o integrar un compendio de estímulos nerviosos, como lo haría un corazón, por ahora es más ficción que ciencia.

En este sentido, la doctora Alejandra Chasseing, directora del laboratorio de Inmunohematología del Instituto de Biología y Medicina Experimental, previene sobre la dificultad de lograr que todos los minitejidos o esferoides sean funcionales. “Muchos trabajaron en la obtención de células de músculo cardíaco y no logran hacerlas latir”, ejemplifica la especialista en células madre de médula ósea.

La impresora se toma revancha

Según Mironov, las técnicas utilizadas hasta ahora en la producción de tejidos artificiales, que se basan en hacer crecer células sobre un soporte sólido en contraposición a la fluidez y fusión de los esferoides, todavía presentan limitaciones que les impiden llegar a un grado de mayor complejidad.

Los primeros tejidos impresos en 3D fueron vasos sanguíneos. Y no por nada. Precisamente, estos conductos son los encargados de lograr que los nutrientes y, en especial, el oxígeno lleguen a cada rincón y a cada célula. De hecho, armar una red vascular constituye el principal desafío de todos los constructores de órganos, que pretenden no sólo formarlos, sino también que no mueran en el intento. Es allí donde radica la mayor promesa de la impresión de

órganos. Thomas Boland, de la Universidad de Clemson en Estados Unidos, junto a Mironov logró imprimir estructuras tubulares ramificadas semejantes a la intrincada red vascular de un órgano.

A pesar de este auspicioso comienzo, al que se le suman la impresión de parches de piel y hueso junto con algunos trabajos en tejido nervioso, todavía falta un largo camino por recorrer. Por su parte, Argibay y Calvo advierten sobre la visión reduccionista en la que se basa la técnica, por la cual se la condenaría a no ir más allá de los tejidos simples ya logrados por otras metodologías. A su vez, mantener la forma e integridad de los órganos en ausencia de un soporte sólido, obtener una red completa de vasos sanguíneos para irrigar a todo el tejido y principalmente contar con una producción continua de esferoides o minitejidos son sólo algunos de los temas que desvelan a los impresores de órganos.



Red de vasos sanguíneos impresos.

(Fuente: página web del Dr Mironov, en el servidor de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur, con permiso del autor http://www.musc.edu/bioprinting/html/how_to_.html).

¿Cartuchos recargables?

El obstáculo que se repite en la mayoría de las técnicas de ingeniería de tejidos, y la impresión de órganos no es la excepción, es obtener la cantidad de células suficiente para regenerar o, en este caso, imprimir la zona lesionada.

La oferta no es tan amplia. “Se podrían utilizar las células del mismo tejido a reparar, como es el caso de pacientes quemados”, explica Argibay, “en los que se realiza una biopsia y esa muestra se expande en cultivo”. Sin embargo, Calvo señala que la capacidad de regeneración de la piel, al igual que la de hígado, es poco común entre los demás tejidos del cuerpo.

Nos topamos, por consiguiente, con las multifacéticas, controversiales y definitivamente famosas células madre. También conocidas como progenitoras, estas células pueden dar origen a los diferentes tejidos y órganos que conforman nuestro cuerpo. Las hay de embrión o adultas, y cada una lleva consigo un mundo de expectativas y frustraciones.

“Dejando de lado todo lo ético, las células madre embrionarias presentan una gran capacidad de autorrenovación, que permite obtener, de manera rápida, una importante cantidad de células”, asegura Calvo. Paradójicamente, en esa ventaja se basa su peligrosidad. “Es factible que generen tumores”, advierte el investigador. A su vez, en el corazón del dilema ético que engendran, por ser embrionarias, está su segunda ventaja: pueden dar origen o diferenciarse a cualquier tejido del cuerpo.

Por otra parte, la utilización de células madre adultas, si bien exime a los investigadores de las controversias bioéticas, les generan nuevos conflictos. A pesar de estar presentes en todos nuestros tejidos, encontrar esta clase de células puede desesperar a más de uno. Tal es el caso de las mesenquimales, un tipo de célula madre obtenida a partir de médula ósea. “De cien mil células mononucleares del mejor donante de médula sólo una es mesenquimal”, especifica Chasseing. Además de la desalentadora cantidad conseguida, las células madre adultas no dan origen a todos los tejidos ni se autorrenuevan tanto como las embrionarias.

El camino está lejos de llegar a su fin. Lograr que una célula madre, cualquiera sea su origen, se diferencie a una con características específicas de un determinado tejido, no es tarea sencilla. “Hay que conseguir el ambiente propicio”, informa Calvo. En este punto, las células madre adultas corren con ventaja respecto a las embrionarias. “Ya están encaminadas hacia ese tejido de donde se las obtuvo”, explica Chasseing.

El último producto del mercado, con el cual se podría llegar a alimentar nuestra impresora, pretende dar por tierra el uso de las células madre tal como lo conocemos hasta ahora. ¿De qué forma? Según los especialistas, con la introducción de tres o cuatro genes se puede lograr que cualquier célula de nuestro cuerpo se transforme en madre.

Investigar antes que imprimir

La trascendencia que implicaría el éxito de la impresión de órganos y las demás técnicas que sustentan la medicina regenerativa es muy clara. De acuerdo al pionero en ingeniería de tejidos

Robert Langer, del Massachusetts Institute of Technology en Estados Unidos, 50 millones de personas ya se beneficiaron gracias a ellas. En el futuro, una de cada 5 personas mayores de 65 años es probable que requiera de estos avances. Las aplicaciones exitosas, que provocaron los cambios más radicales en los pacientes, incluyen la recuperación de glóbulos blancos y plaquetas en personas con leucemia, la disminución del rechazo en los trasplantados, la regeneración de piel en los quemados y la posibilidad de caminar en los chicos con escaso desarrollo óseo. Incluso en la Argentina, además del hígado bioartificial diseñado por Argibay y su grupo, contamos con injertos de piel, cartílago y hueso, y hasta intentos de córnea fabricados por ingeniería tisular.

Sin embargo, sería irresponsable y hasta un poco arrogante pasar por alto los peligros que implican determinadas metodologías. La fantasía terapéutica es el primero de ellos y, tal vez, el más dañino. Creada por el sensacionalismo de los mal llamados “avances”, es un atentado a las ilusiones y al estado emocional del paciente. “La persona se deprime y es probable que se le estén quitando años de vida”, opina Argibay. A su vez, Chasseing suma algunos riesgos más: la capacidad de las células madre de producir tumores, de migrar dentro del cuerpo con la posibilidad de generar metástasis, de diferenciarse a un tejido inadecuado como los casos de osificación de corazón y hasta de causar una arritmia por falta de sincronización de las células musculares cardíacas.

Argibay concluye: “Hay que saber y después aplicar. Me inclinaría a estudiar la fisiología de los órganos y a abrir laboratorios que se dediquen a investigar cómo se forman. A aprender más sobre células madre y medicina regenerativa. Antes de imprimir tejidos, falta hacer mucha ciencia básica”.

Referencias

Visconti RP, Kasyanov V, Gentile C, Zhang J, Markwald RR, Mironov V. 2010. Towards organ printing: engineering an intra-organ branched vascular tree. *Expert Opin Biol Ther.* 10 :409-20.

Mironov V, Visconti R, Kasyanov V, Forgacs G, Drake C, Markwald R. 2009. Organ printing: Tissue spheroids as building blocks. *Biomaterials.* 30: 2164-74.

Khademhosseini A, Langer R. 2007. Microengineered hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials* 28: 5087-92.

Jakab K, Neagu A, Mironov V, Markwald RR, Forgacs G. 2004. Engineering biological structures of prescribed shape using self-assembling multicellular systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101:2864-9.

Jakab K, Neagu A, Mironov V, Forgacs G. 2004. Organ printing: fiction or science. *Biorheology*. 41: 371-5.

Boland T, Xu T, Damon B, Cui X. 2006. Application of inkjet printing to tissue engineering. *Biotechnol J*. 1: 910-7.

Links:

- Página web del Dr Mironov, en el servidor de la Universidad de Medicina de Carolina del Sur

http://www.musc.edu/bioprinting/html/how_to_.html

- Video demostrativo de la impresora de tejidos.

<http://organprint.missouri.edu/www/news-forgacs-discover.php>

- Reflexiones sobre los avances científicos: Artículo publicado en Diario Médico, el 29 de noviembre de 2002, que mereció el premio nacional "Reflexiones 2002".

<http://www.unav.es/cdb/dhbghelectroncales.html>

Romina P. Carnevale

Doctora en Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, docente universitaria y de nivel medio.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**

Número 2, año 9, Agosto de 2010

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar