

¡A por órganos en serie!

Las listas de espera para un trasplante serán historia. El hígado o el corazón se fabricarán en impresoras con células del propio paciente. La **medicina regenerativa** ya no es ciencia ficción.

POR AINHOA IRIBERRI

Hecho a medida.

Los órganos para trasplantes se imprimirán a partir de tejidos del enfermo, lo que eliminará el rechazo. Los expertos creen que lo veremos en veinte años.

¿Quién no ha experimentado ese fastidioso mensaje que, en ocasiones, surge en la pantalla del ordenador?: “Su impresora se ha quedado sin tinta, sustituya el cartucho”. Estas mismas palabras podrían aparecer en unos años en un laboratorio cualquiera, y las consecuencias serían más dramáticas. Porque, en vez de tener que cambiar la tinta, lo que habría que reemplazar sería material biológico, como células o hidrogeles. Este hipotético mensaje no interrumpiría la salida de un documento, sino algo más importante: la reproducción de un tejido o un órgano humano.

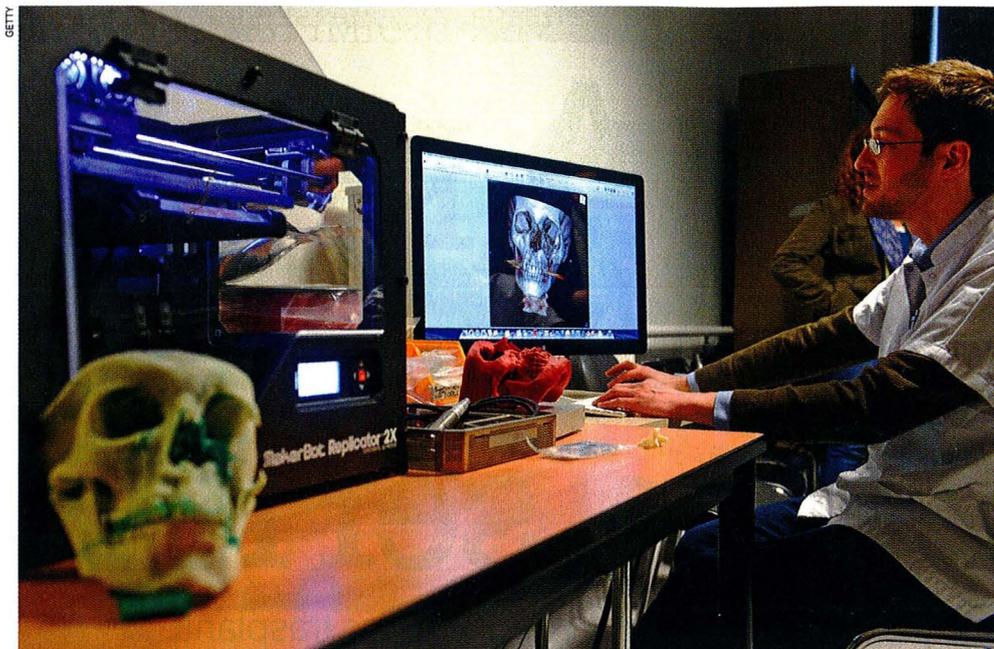
Lo que parece ciencia ficción es ya una realidad en el contexto experimental. Se conoce como bioimpresión 3D, y en ella trabajan laboratorios de todo el mundo. A su estudio no solo se dedican científicos; es una técnica multidisciplinar. Ingenieros, informáticos, biólogos y médicos colaboran para llevarla a la práctica.

Anthony Atala, del Instituto de Medicina Regenerativa Wake Forest, en Carolina del Norte (EE. UU.), considera que el potencial de esta nueva tecnología es casi infinito. El investigador lo explicaba en una revisión publicada en *Nature*. Su principal

finalidad es lograr órganos para trasplantes, pero hay más: estos modelos servirían para investigar y descubrir medicamentos, medir su eficacia y anticiparse a la toxicidad que pudieran presentar.

CURARSE DE REBOTE. Estamos ante una técnica que podría representar un antes y un después en la vida cotidiana, y en particular en el mundo de la salud, igual que lo supuso en su época la invención de la imprenta por Gutenberg en el siglo XV. El culpable, en este caso, es Charles W. Hull, el primero que describió la impresión 3D, hace treinta años. Su método, que bautizó como estereolitografía, no estaba pensado para aplicaciones médicas, sino industriales. De hecho, permitía estampar secuencialmente capas delgadas de distintos materiales que se endurecían con luz ultravioleta y eran capaces de formar una estructura tridimensional.

Lo primero que Hull produjo fue una especie de copa de una pieza hecha de plástico negro. El siguiente paso consistió en crear moldes de resina para la formación de andamios 3D de materiales biológicos. El desarrollo de sistemas sin disolventes y acuosos permitió la impresión directa de dichos ⇒



Se copian calaveras. Un técnico del Hospital de la Universidad de Borgoña, en Francia, se dispone a imprimir en 3D una réplica del cráneo de un paciente. Este centro es pionero en el uso de esta técnica de preparación de implantes faciales en personas con lesiones óseas. El método mejora la precisión de la cirugía.

⇒ elementos en las estructuras de soporte que, teóricamente, podrían ser utilizadas en un trasplante.

La primeras aplicaciones en humanos empiezan a ser tangibles. La empresa española AJL Ophthalmic, en Álava, presentaba recientemente unos nuevos implantes biocompatibles fabricados con este procedimiento que permiten la reparación de lesiones y malformaciones craneales provocadas por traumatismos y enfermedades oncológicas o congénitas, al reconstruir y subsanar de manera precisa las zonas dañadas sin alterar la anatomía del paciente. También se han creado prótesis de extremidades y, de hecho, la generalización de esta modalidad de impresión promete abaratar unas soluciones médicas que ahora distan mucho de ser económicas.

NACE LA INGENIERÍA DE TEJIDOS.

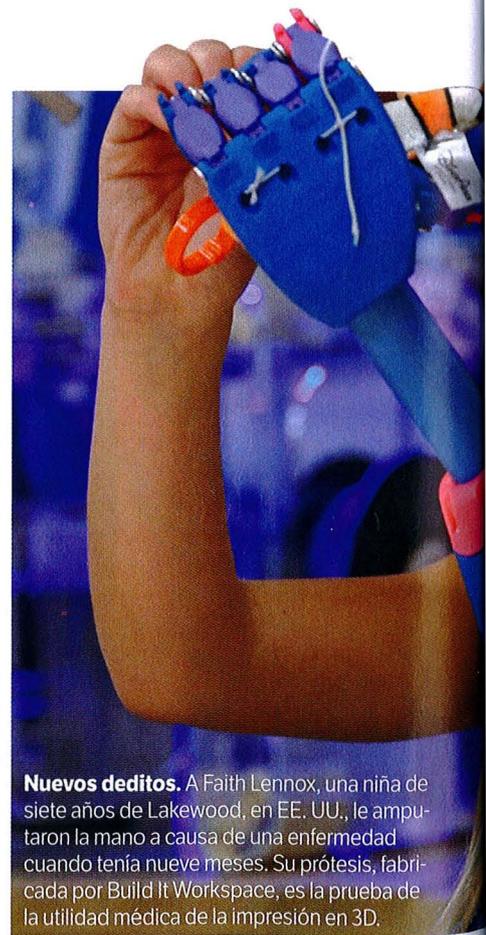
El director del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), Josep Samitier, explica que se ha logrado incluso imprimir en 3D con metales, y que lo que se busca con esta técnica es “reducir costes para poder perso-

nalizar mejor las aplicaciones”. Pero pronto se vio, al menos en el laboratorio, que se podía aspirar a crear tejidos y no componentes artificiales que se parecieran a estos. De ahí nació lo que se conoce como ingeniería de tejidos, un avance relacionado con la evolución en el sistema de impresión, pero también con las mejoras en el conocimiento de la biología celular y la ciencia de materiales.

“Lo que se intenta ya de forma simultánea es imprimir utilizando tintas donde haya células y otros elementos biológicos y que se puedan fabricar, entre comillas, órganos enteros. El objetivo está en ir recubriendo en tres dimensiones las diferentes capas de distintos tipos de células y su matriz extracelular (ECM) para formar un miembro”, subraya Samitier. En estas últimas dos palabras está, según Atala, considerado el padre de la medicina regenerativa, el principal desafío: “El reto es reproducir la compleja microarquitectura de los componentes de la ECM y sus múltiples tipos de células en una resolución suficiente para que imiten

las funciones biológicas”. Samitier coincide y subraya la complejidad del organismo humano de este modo: “Si un objeto está compuesto de un solo ingrediente, o dos o tres, es relativamente fácil de producir y fabricar, pero nuestros órganos son un sistema muy complejo, con muchos tipos celulares distintos, por lo que habría que utilizar numerosas clases diferentes de tintas o células y esa es la dificultad más importante”.

UNA TINTA MUY VIVA. Según la revisión de *Nature*, existen tres aproximaciones a la impresión 3D en las que se está trabajando en el ámbito de la salud. Se trata de la bioimitación, el automontaje autónomo y la construcción de bloques de minitejidos, que conformarían uno mayor. Por supuesto, también es importante el material que se use en el proceso. Curiosamente, y como resalta Samitier, las impresoras para lograrlo no son tan distintas de las convencionales. Aquellas utilizan sistemas de inyección y cuentan con un recipiente en el que se deposita la tinta, solo que no se trata de una normal, sino de sustancias vi-



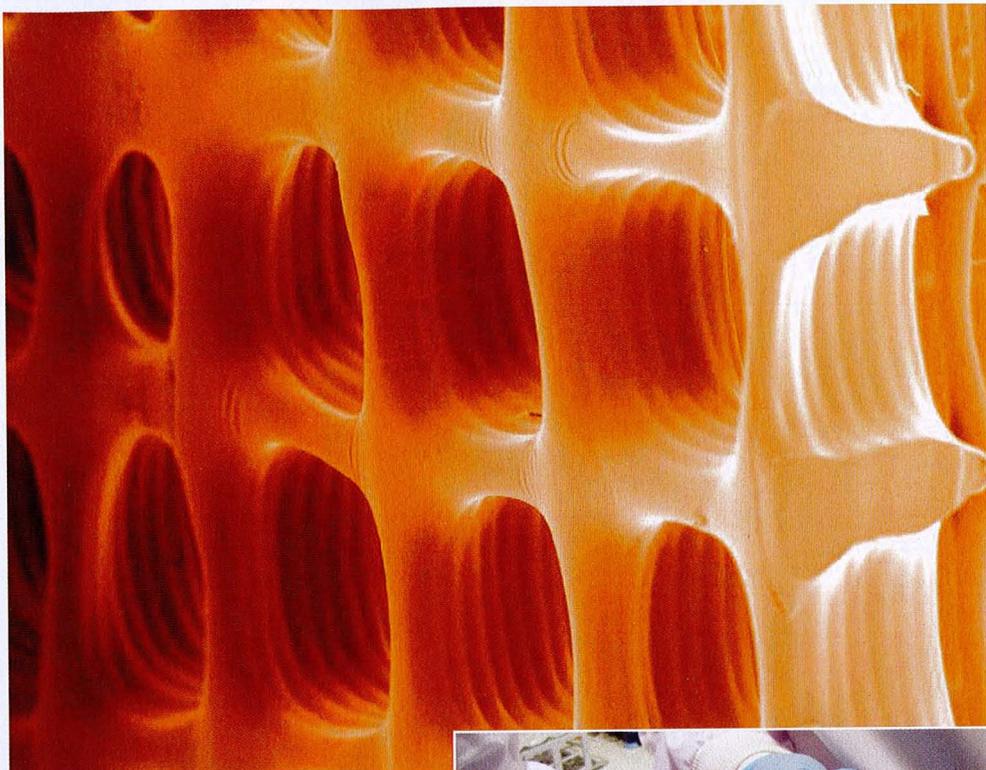
Nuevos dedos. A Faith Lennox, una niña de siete años de Lakewood, en EE. UU., le amputaron la mano a causa de una enfermedad cuando tenía nueve meses. Su prótesis, fabricada por Build It Workspace, es la prueba de la utilidad médica de la impresión en 3D.

Los órganos tubulares y huecos, como la tráquea, son por ahora los más fáciles de imprimir

que incluyen células e hidrogeles de polímeros con gran capacidad de absorción de agua. También tienen un sistema de boquilla que permite ir depositando de forma precisa la mezcla en las zonas que se van construyendo sobre una cierta estructura física que sirve de andamio.

UN BUEN IMITADOR. Las propiedades ideales de los materiales que se ven tienen que ver, según Atala, en primer lugar, con la facilidad de impresión. En este apartado se puede reducir la viscosidad, la gelatinidad y las propiedades reológicas o de deformación. Además, han de ser biocompatibles, es decir, que no induzcan respuestas indeseables en las personas a las que se implanten. Por otra parte, los productos destinados a degradarse y que se usen en el proceso no pueden ser tóxicos; y las células deben tener la capacidad para producir su propia matriz extracelular, el conjunto de materiales que forman un tejido.

Y no hay que olvidarse de que el material de impresión debe reunir ciertas propiedades estructurales y



CORTESIA IREC

La baza del bazo. Investigadores del Instituto de Bioingeniería de Cataluña han creado a microescala –arriba– el primer modelo funcional de bazo en 3D capaz de imitar a ese órgano y filtrar los glóbulos rojos de la sangre.



mecánicas, que aseguren un buen funcionamiento del tejido u órgano resultante; y ha de exhibir una buena capacidad de imitación, es decir, tiene que comportarse como lo haría el original diseñado por la naturaleza.

¿Está la bioimpresión cerca de ser una alternativa real al trasplante de órganos tradicional? Samitier insiste en que nos encontramos en una fase preclínica. “No es un sistema que esté lo suficientemente probado para poder llevarse a la práctica, pero se halla muy cerca”, comenta. Los más avanzados son, según este investigador, los órganos de forma tubular: tráqueas, vasos sanguíneos –estos últimos se están desarrollando en el centro catalán– y otros miembros huecos. Algunos animales pequeños ya se han beneficiado de los avances en esta técnica.

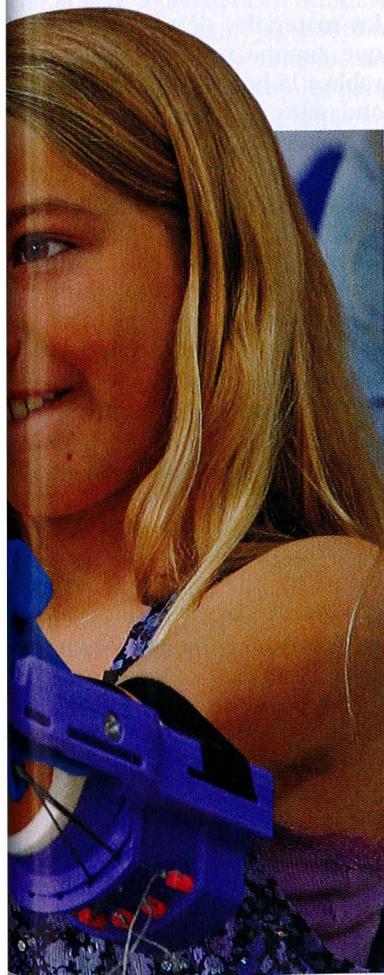
MÁS VELOCIDAD Y RESOLUCIÓN.

Atala tiene claros cuáles serán los siguientes pasos. A su juicio, son necesarios avances en la propia tecnología de impresión, que incluyen un aumento de la velocidad y la resolución, así como mejorar su compatibilidad con materiales fisiológicamente rele-

vantes. Con respecto a estos, también tendrá que haber cambios, ya que han de optimizarse sus propiedades y funcionalidad.

Otro asunto que preocupa a los biólogos es la fuente de las células que se usarán en el proceso, que tendrán que ser heterogéneas y cuya capacidad para proliferar y diferenciarse habrá que controlar antes de introducirlas en el cartucho de tinta. También se ha de atender a la vascularidad, es decir, mejorar las propiedades mecánicas para que los órganos impresos convivan con los aportes de los vasos sanguíneos. Y la inervación o convivencia con el sistema nervioso es un requisito básico para el funcionamiento normal de un tejido, por lo que también es un aspecto a valorar. Por último, será necesario vigilar cómo maduran los nuevos tejidos impresos, ya que el ser humano seguirá envejeciendo.

“Muchos de los desafíos que afronta la bioimpresión tridimensional están relacionados con aspectos ➔



BETTY



Impresionante. En el Hospital Xijing de Xi'an (China) restauraron el cráneo de un obrero accidentado con una malla de titanio impresa en 3D. A la derecha, la férula diseñada por impresión 3D en la Universidad de Michigan (EE. UU.) permite respirar a Kaiba Gionfriddo, de tres años.

⇒ técnicos, materiales y celulares”, escribe en *Nature* Atala. Añade que, aunque se trata de un campo en un estadio precoz, ya se ha tenido éxito a la hora de crear diversos tejidos a escala humana, que se están “acercando a la funcionalidad requerida para el trasplante”. El científico estadounidense también aclara que esta técnica no solo se está desarrollando con este objetivo, sino con la idea de crear *miniórganos* para testar en estudios preclínicos la toxicidad y efectividad de nuevos principios activos y tratamientos.

NO SE LIBRA NI ESPAÑA. Respecto a qué hitos vendrán antes, para Atala –y en ello coincide Samitier–, se empezará con tejidos de dos dimensiones, como la piel y los vasos sanguíneos, para pasar después por órganos del tipo de la vejiga, el paso anterior a otros sólidos como el riñón. “Tenemos que resolver desafíos cada vez más difíciles, que incluyen requisitos celulares y materiales, de maduración y funcionalidad de los tejidos”, escribe Atala. Y añade: “La investigación multidisciplinar será necesaria para

afrontar estos retos y hacer realidad el potencial que supone la bioimpresión 3D en la transformación del campo de la medicina regenerativa”.

Un grupo de científicos de la Universidad de Columbia, en Nueva York, escribieron en el boletín de la Sociedad de Investigación en Materiales un clarificador artículo con el título *Impresión 3D para medicina regenerativa, de la mesa de trabajo a la cama del paciente*. En el texto hacen una fotografía de la investigación.

En primer lugar, reconocen que la falta de órganos es un desafío importante en todo el mundo. Aquí se incluye España, líder mundial en trasplantes. Ninguna nación se libra de las listas de espera y cada año fallecen miles de personas antes de recibir lo que necesitan para seguir viviendo.

A continuación, los autores abordan la impresión 3D, que definen como “una herramienta de la ciencia de

los materiales de rápido desarrollo, que supone una promesa considerable a la hora de generar órganos o andamios de futuros miembros que pueden reducir o eliminar esa carencia de riñones, corazones o hígados”.

La clave no está tanto en la tecnología que, como coinciden todos los expertos, avanza a pasos agigantados, sino en su traslación a la medicina a pie de calle, que definen como “increíblemente lenta”. Los investigadores de la universidad neoyorquina coinciden con el padre de la medicina

regenerativa en su diagnóstico, pero incluyen aspectos nuevos.

En efecto, consideran que uno de los elementos que favorecen esa tardanza no es otro que la falta

de colaboración entre expertos en biomateriales e ingenieros, por un lado, y cirujanos y científicos básicos, por otro. Es su talón de Aquiles.

Si los implantes óseos elaborados con esta técnica son ya una realidad, también podrían serlo pronto los de cartilago. Una impresora de inyección de tinta híbrida ha sido capaz ⇒

Ya se ha impreso cartilago con células maduras de conejo



UNIVERSIDAD DE MICHIGAN

crear este tejido a partir de células duras de conejo suspendidas en hidrogel. Pero queda un paso: aún se ha logrado integrar el resultado con el real, ni siquiera en estudios clínicos. Para ello, se podrían utilizar factores de crecimiento, un modo similar al que se emplea para reprogramar células madre adultas en las de distintos tejidos.

BUEN RESULTADO EN DIENTES. Y que, según Samitier, ahí estaría el punto grial de la bioimpresión. Poder utilizar como fuente células del propio paciente implicaría que este no las rechazaría y que no sería necesario utilizar inmunosupresores, los medicamentos imprescindibles en cualquier trasplante para que el cuerpo del enfermo no se resista a aceptar el órgano implantado. "Es el paradigma del futuro; sería el círculo que cerraría la idea de la regeneración usando bioimpresión 3D", destaca el científico catalán.

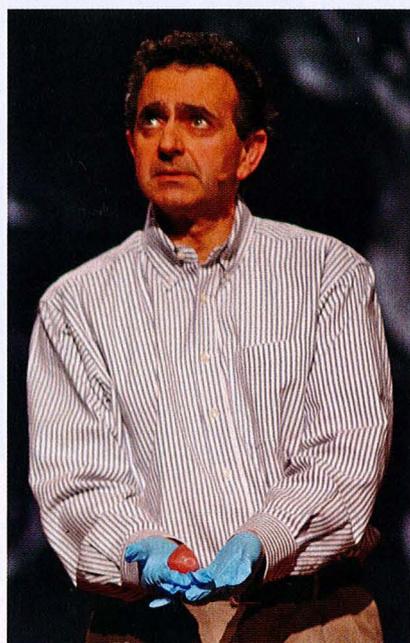
Lo que sí se ha conseguido crear con este procedimiento y se ha aplicado en experimentos con animales son los dientes. Gracias a factores de crecimiento, se logró incluso regenerar su esmalte. También se ve un gran potencial en la recuperación de la piel. El tratamiento de las quemaduras graves supone aún un reto en la práctica médica actual, y, aunque los injertos de otras partes son habituales, sería ideal poder extraerla de ninguna otra

parte del cuerpo y poder fabricarla. Esto supondría además una esperanza para aquellas personas que sufren abrasiones en todo el cuerpo.

En esta línea, investigadores de EE. UU. han desarrollado un método de fabricación de piel usando una impresora con diferentes dispensadores manejados de forma independiente por válvulas electromecánicas. Se imprimió en una placa de Petri y funcionó muy bien *in vivo*. En animales, se ha logrado incluso implantar los injertos, pero de nuevo se está lejos de llegar al paciente.

Un aspecto que abordan los citados expertos estadounidenses en su revisión es el del coste, que a su juicio podría ser similar al de los trasplantes actuales. Sin embargo, consideran que hay capacidad de rebajarlos, algo que también apunta Samitier, que habla de este aspecto como una de las principales ventajas de la bioimpresión.

Pero ¿qué ocurre con la seguridad y las leyes? Hasta ahora, pocos expertos se habían atrevido a abordar un asunto que sin duda habrá que resolver cuando la nueva tecnología sea algo que se use en el día a día. Los autores del estudio creen que no se han establecido aún guías de práctica clínica en lo que a seguridad se refiere y que estas han de fijarse e incluir asuntos como la degradación de los



STEVE JURNETSON

Prototipos. Anthony Atala, uno de los padres de la medicina regenerativa, muestra un riñón salido de una bioimpresora.



Réplica exacta. Modelo impreso en 3D de un corazón infantil enfermo. Los médicos usan estas copias para tratar casos difíciles.

biomateriales, la integración de los tejidos y la biocompatibilidad. Es clave en cualquier área médica, y en esta, más. Las leyes correspondientes deberán regular estos aspectos, ya que, por lo que parece, existe una cierta autonomía entre los distintos grupos científicos de todo el mundo.

UN BRILLANTE FUTURO. Aunque no hay duda de que la bioimpresión tridimensional supone una solución en potencia para la escasez tanto de órganos como de tejidos, revisando la literatura científica queda claro que aún queda mucho por hacer. Sin embargo, al contrario que con otras tecnologías, como la terapia génica, que se desinflaron tras generar enormes expectativas en la medicina, nada parece ensombrecer un futuro brillante para este tipo de impresión. Los cartuchos de células en lugar de los de tinta podrían estar muy pronto a nuestro alcance. ■