

Producción de quimeras humano-animales, nuevos avances

Puede parecer excesivo que en menos de dos meses hayamos dedicado tres informes a los últimos trabajos de Izpisúa y su grupo, pero creemos que la importancia de los mismos lo merece.

En el primero de ellos ([Ver AQUÍ](#)), hacemos referencia un trabajo publicado en *Nature*, en el que, entre otros avances, se describe la producción de quimeras humano-animales con el objetivo de generar órganos cuasi-humanos para utilizarlos para trasplantes. En él mencionábamos las dificultades éticas que en el mismo se evidenciaban por utilizar células madre embrionarias humanas.

En el segundo ([Ver AQUÍ](#)), comentamos al hilo de una entrevista con Izpisúa publicada en *Investigación y Ciencia*, los nuevos pasos dados en la producción de órganos humanos en animales, haciendo especial hincapié en que desde un punto de vista ético habían salvado el escollo de usar células madre embrionarias humanas; pero aún existía una potencial dificultad ética ante la posibilidad de poder producir en los animales de experimentación órganos formados prácticamente en su totalidad por células humanas.

Ahora evaluamos dichas experiencias analizando sus últimos datos publicados en un artículo en la revista *Cell* ([Ver AQUÍ](#)), pero además comentamos otra publicación ([Ver AQUÍ](#)) de un grupo de investigadores distinto al de Izpisúa, en la que también se describe la producción de quimeras humano-animales, igualmente con la intención de producir órganos para trasplantes.

En este último trabajo, publicado el 25 de enero en *Nature*, se describen las experiencias de un grupo de investigadores del Instituto de Biología de Células Madre y Medicina Regenerativa de la Universidad de Stanford, que han conseguido desarrollar un páncreas de ratón en ratas y, posteriormente, trasplantarlo con éxito desde las ratas a ratones con diabetes, en los que el órgano funcionó correctamente e hizo revertir la enfermedad.

Para ello se inyectaron células madre pluripotentes de ratón en embriones de rata modificados genéticamente. La modificación consistía en la eliminación de un gen (*Pdx1*) que es necesario para la formación del páncreas. Al no poder las ratas crear sus propios páncreas, las células de ratón los crearon. El siguiente paso fue realizar el trasplante de islotes pancreáticos a ratones con diabetes.

Los resultados fueron prometedores, pues consiguieron revertir la diabetes en los ratones, normalizando sus niveles glucémicos durante 370 días. Además, solo se administraron inmunosupresores los cinco primeros días tras el injerto, no siendo necesarios posteriormente, pues el sistema inmunológico de los ratones eliminó las células residuales de rata.

No obstante, como señalan los propios autores, todavía falta mucho para poder aplicar esta tecnología en humanos, cuyos órganos deberían formarse, por razones de tamaño y de distancia evolutiva, en cerdos, ovejas o primates no humanos.

En el trabajo del grupo de Izpisúa, publicado el 26 de enero en *Cell*, se da un paso más, produciéndose quimeras humano-cerdo.

Señalan los investigadores, en consonancia con los autores del anterior trabajo, que aunque el ratón es uno de los modelos experimentales más importantes para la investigación con células madre, sus diferencias con el ser humano son considerables (por ejemplo, el desarrollo temprano post-implantación, el tamaño del embrión, la duración gestacional o la velocidad de desarrollo), lo que puede obstaculizar no sólo la eficiencia sino también la utilidad de los estudios de quimeras humano-ratón. Es por ello que Izpisúa y su equipo han utilizado cerdos y ganado vacuno para estudiar el

potencial de contribución quimérica de diferentes tipos de células pluripotentes inducidas humanas (hiPSCs, por human induced pluripotent stem cells en inglés).

En el artículo, los investigadores reportan avances en múltiples frentes. En primer lugar, desarrollaron páncreas, corazón y ojos de rata en embriones de ratón, combinando la tecnología de **edición genética CRISPR-Cas9** con los últimos avances en células madre. Los ratones estaban sanos y tenían una esperanza de vida normal, por lo que el experimento supone una prueba de concepto de que órganos funcionales de una especie pueden ser cultivados en otra.

Comenta J Wu, primer autor del trabajo, en un informe publicado en la **página Web del Instituto Salk**, que sorprendentemente también se observó que las células pluripotentes de las ratas generaron una vesícula biliar en los ratones, un órgano que no está presente en las ratas: “Nuestros experimentos revelan un secreto profundo, que un ratón en desarrollo es capaz de desbloquear el programa de formación de la vesícula biliar en las células de rata, en las que normalmente este programa se suprime durante su desarrollo. Esto destaca la importancia del ambiente de acogida en el control del desarrollo organizacional y la especiación evolutiva”.

En un segundo experimento, generaron células y tejidos humanos en embriones preimplantados de cerdos y ganado, marcando el primer paso hacia la generación de órganos humanos trasplantables usando animales de mayor tamaño cuya fisiología y anatomía son similares a los humanos. Para ello, utilizaron diferentes tipos de hiPSCs que inyectaron en los embriones de cerdo y ganado vacuno, en los que estudiaron la capacidad de integración de las distintas células, para evaluar su compatibilidad y su potencial quimérico. Así, pudieron determinar los tipos celulares más prometedores.

En una tercera y última fase, insertaron las hiPSCs seleccionadas en la fase anterior en embriones de cerdo, que posteriormente fueron gestados en cerdas adultas. El cerdo tiene ciertas ventajas sobre el ganado para los experimentos que implican embriones post-implantación, ya que son una especie de parto múltiple, y se utilizan comúnmente como un modelo traslacional, dadas sus similitudes con los seres humanos en relación con la fisiología del órgano, el tamaño y la anatomía. Por ello, los investigadores eligieron el cerdo para esta fase de la experimentación. El experimento se detuvo a las cuatro semanas con el fin de evaluar la seguridad tecnológica y la eficacia en ese punto. El nivel de quimerismo obtenido fue bajo en comparación con el logrado en las quimeras rata-ratón, lo que puede reflejar la mayor distancia evolutiva entre el hombre y el cerdo que entre rata y ratón.

Los investigadores implantaron más de 2.000 embriones quiméricos en 41 cerdas, consiguiendo 18 embarazos. Tras la recolección embrionaria entre los días 21-28 de desarrollo se obtuvieron 186 embriones. Sin embargo, muchos de esos embriones eran más pequeños de lo normal y parecieron crecer mucho más lentamente. Wu manifiesta que “antes de soñar con la aplicación de estas investigaciones necesitamos conocer si la distancia evolutiva entre humanos y cerdos puede dificultar que las células humanas se implanten en los embriones del cerdo adecuadamente” (**Ver AQUÍ**).

“Creo que es el primer paso para acercarnos a la posibilidad de generar tejidos humanos en animales, aunque todavía es lejano. Mucho más cercanas son las nuevas posibilidades que se abren con este trabajo para entender «in vivo» la aparición y la progresión de enfermedades humanas, la posibilidad de probar nuevos medicamentos en modelos vivos y de comprender mejor la evolución de las especies y la organogénesis”, comenta por email Izpisúa a **Diario Médico**.

Desde luego, esta tecnología resulta muy prometedora desde el punto de vista biomédico. Sin embargo, la investigación en este campo debe tener en cuenta diversas cuestiones éticas para asegurar que su avance conduce a un verdadero progreso humano.

Comenta G. Vogel en **Science**, que “producir quimeras humano-animales es controvertido por diversas razones, incluyendo la preocupación de que células humanas pudieran colonizar el cerebro o los espermatozoides u ovocitos del animal que ha recibido el trasplante”. Imaginemos por ejemplo, la pesadilla ética que supondría que el cerebro de un cerdo albergase suficientes células humanas como para que fuera capaz de llevar a cabo razonamientos de alto nivel”, comenta Izpisúa (**Ver AQUÍ**).

Por ello, las Instituciones Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) decidieron no financiar estas experiencias, y además, tras convocar una reunión para evaluar científica y éticamente estos trabajos,

la Agencia Federal manifestó, en agosto de 2016, que se debería proponer una moratoria hasta enero de 2017, moratoria que ya ha sido derogada.

Para tratar de obviar esta dificultad ética, los autores proponen una solución a nuestro juicio muy atractiva, utilizar a su favor un hecho biológico: que en el desarrollo embrionario algunos órganos, como el páncreas y los riñones, se generan por la acción de un solo gen, el Pdx1 y Six2 respectivamente. Así, sugieren que si se silencia el primero de estos genes se podrían producir cerdos sin páncreas, y si se silencia el segundo, cerdos sin riñones, lo cual podría tener una enorme importancia para sus investigaciones, pues las células madre del otro organismo colonizarán el espacio dejado por el órgano ausente. Utilizando estas posibilidades, y “la eliminación del único gen que se necesita para el desarrollo de un páncreas, nuestro laboratorio ha creado embriones de cerdos que no generan el órgano productor de insulina, a menos que inyectemos suficientes células madre portadoras del gen que falta. Si las células añadidas se dividen de modo apropiado, darán lugar a un órgano maduro formado en su totalidad por células humanas. El resto del animal estará constituido, si todo va bien, por células porcinas” ([Ver AQUÍ](#)). Además, se podría eludir “este problema, la creación de órganos cuasi humanos, eliminando el programa genético que dirige el desarrollo neuronal de todas las hiPSCs antes de inyectarlas. Entonces, aunque dichas células lograsen migrar al nicho embrionario responsable del crecimiento del cerebro, no podrían seguir desarrollándose. Las únicas neuronas que lograrían hacerlo serían cien por cien porcinas” ([Ver AQUÍ](#)).

Si esta solución técnica se consolidase, posiblemente se podría solucionar la segunda dificultad ética comentada, que se pudiesen formar cerebros o células germinales cuasi-humanos en los animales quiméricos productores de los órganos.

Justo Aznar Lucea

Lucía Gómez Tatay

Observatorio de Bioética

Universidad Católica de Valencia

