

Obtienen pequeños intestinos funcionales y parecidos al órgano real

Los organoides reproducen la complejidad del tejido y constituyen un buen modelo para estudiar enfermedades

MARTA PULIDO SALGADO

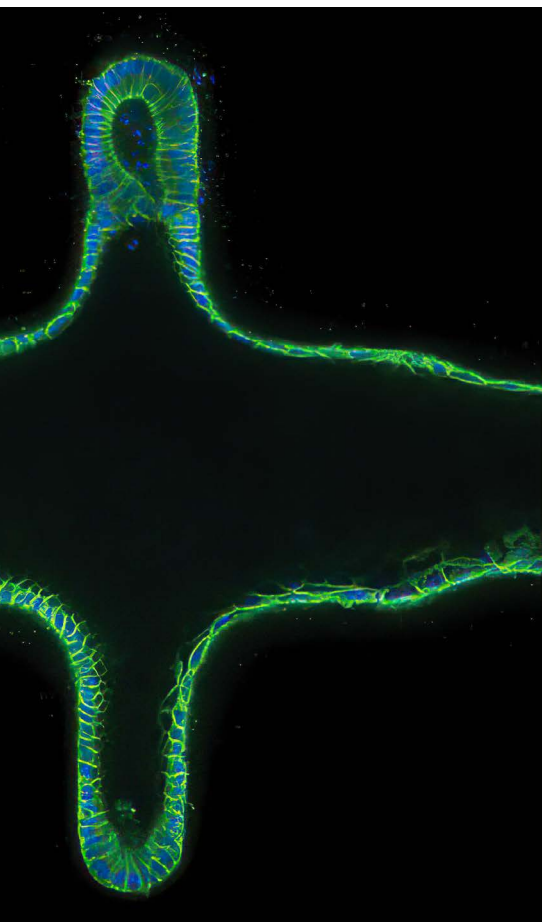
La creación de órganos en miniatura, u organoides, en el laboratorio ofrece la posibilidad de ahondar en el estudio de enfermedades, así como el desarrollo de tratamientos. Sin embargo, en el caso del intestino, el uso de las técnicas actuales da lugar a la formación de estructuras circulares, rígidas y quísticas. Asimismo, el desarrollo del tejido se produce de modo aleatorio. Ello reduce tanto la supervivencia como el tamaño del organoide, a la vez que limita su aplicación como modelo experimental capaz de reproducir las características del órgano real.

Ahora, un estudio publicado por la revista *Nature* propone un método capaz de «guiar» el crecimiento de las células madre intestinales y solucionar el problema. En él, Matthias P. Lutolf y su equipo, de la Universidad Politécnica de Lausana, aprovecharon la capacidad de estas células para organizarse y poblar una estructura tubular cuya superficie imitaba al tejido intestinal.

Los investigadores colocaron dicha matriz, formada por colágeno de tipo I, un sustrato adhesivo y una mezcla de proteínas gelatinosas conocida como Matrigel, en una suerte de plataforma, o

microchip, que permitía irrigar el organoide con los fluidos necesarios para su formación y mantenimiento. Asimismo, mediante láser, modelaron la matriz para crear pequeñas cavidades similares a las criptas presentes en el intestino delgado.

Tras la siembra, las células recubrieron por completo la superficie de la matriz en un corto período de tiempo. Además, los científicos observaron la formación de un tejido epitelial compacto, así como de las llamadas uniones estrechas (conjuntos de proteínas responsables de sellar el espacio entre las células). De forma interesante, la circulación de fluido cada




LOS AUTORES POSTULAN que el método también podría usarse para obtener organoides de pulmones, hígado o páncreas a partir de células de pacientes. En la imagen, sección transversal de un mini intestino, tras 10 días de cultivo. Se observan las células (verde) y sus núcleos (azul).

doce horas permitió eliminar las células muertas acumuladas, que contribuyen a la degradación de los organoides al cabo de 10 días de su formación, y prolongar la supervivencia de los intestinos artificiales más allá de los 30 días.

Los investigadores también demostraron que los miniórganos compartían muchas características con el tejido real, como la producción de moco o la presencia de todos los tipos celulares intestinales, además de algunas células especializadas que normalmente no se hallan en los organoides. Asimismo, los intestinos artificiales mostraron una notable capacidad de regeneración tras sufrir daños por radiación o exposición a compuestos tóxicos.

Por último, Lutolf y sus colaboradores infectaron los miniórganos con el proto-

zoo *Cryptosporidium parvum*. Este parásito provoca una grave diarrea que puede resultar mortal tanto en adultos inmunodeprimidos como en infantes. Los organoides permitieron a los autores estudiar el modo en que las células infectadas activan la respuesta inflamatoria de defensa contra el patógeno, hecho que validó su uso como modelo para el desarrollo de terapias efectivas. 

LA AUTORA

Marta Pulido Salgado es doctora en biomedicina por la Universidad de Barcelona y máster en comunicación científica por la Universidad Pompeu Fabra, escribe sobre biomedicina.

PARA SABER MÁS

Homeostatic mini-intestines through scaffold-guided organoid morphogenesis. M. Nikolaev et al. en *Nature*, 16 de septiembre de 2020.

EN NUESTRO ARCHIVO

Organoides: los constructores del cuerpo. Michael Eisestein, en este mismo número.
Estómagos en una placa de Petri. José B. Sáenz y Jason C. Mills, en este mismo número.

Se crean minirriñones vascularizados a partir de células madre humanas

Se desarrollan en menos de veinte días, y su estructura y función se asemejan a las del riñón de un feto humano en su segundo trimestre de gestación

MARTA CONSUEGRA FERNÁNDEZ

La generación de organoides, también llamados miniórganos, es uno de los mayores avances científicos en medicina regenerativa. Se trata de organizaciones celulares tridimensionales creadas artificialmente que se parecen, estructural y funcionalmente, a un órgano humano. Esta técnica tiene un gran potencial en las terapias celulares y en la ingeniería de tejidos. Además, se presenta como una estrategia eficaz para la exploración de nuevos fármacos o incluso para investigar modelos de enfermedades.

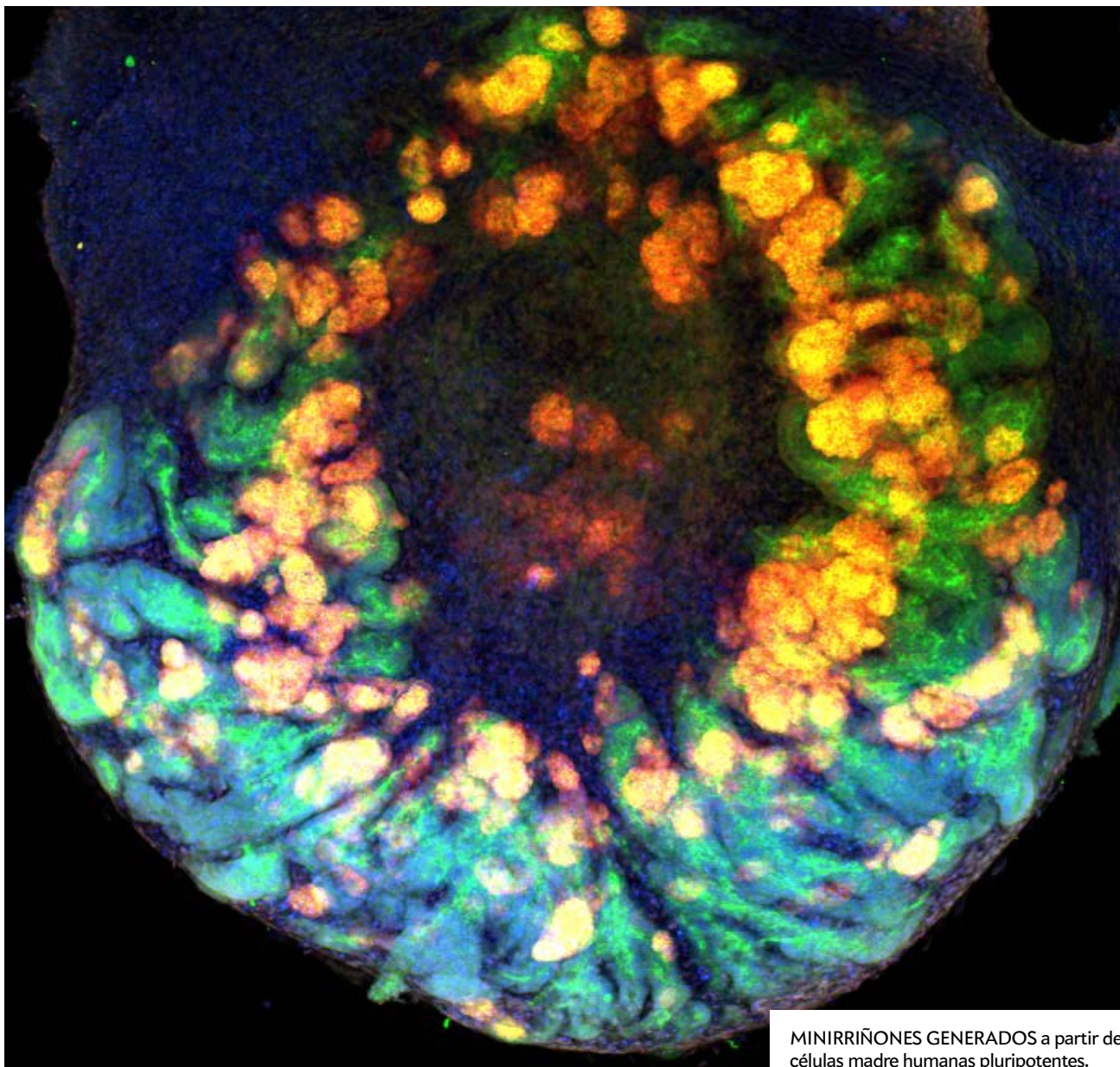
Los miniórganos se crean a partir de células madre que, bajo ciertos estímulos,

se dividen, crecen y terminan construyendo un tejido complejo, similar al órgano del que proceden. Hasta el momento, se han obtenido organoides de intestinos, cerebros y riñones, entre otros. No obstante, estos tejidos artificiales presentan deficiencias importantes, entre ellas la carencia de vasos sanguíneos que permitan la difusión de nutrientes y oxígeno. Este hecho limita su crecimiento y afecta las dimensiones finales del organoide.

Ahora, un grupo de investigadores del Instituto de Bioingeniería de Catalunya en colaboración con el Hospital Clínico de Barcelona, el Consejo Superior de Inves-

tigaciones Científicas, la Universidad de Barcelona y el Instituto Salk de Estudios Biológicos, en California, acaba de publicar en *Nature Materials* un método para obtener organoides de riñón vascularizados, formados en solo veinte días. Desde 2013, año en el que algunos de estos científicos generaron por primera vez progenitores renales a partir de células madre pluripotentes, han conseguido desarrollar estructuras complejas muy parecidas a las de un órgano embrionario.

En esta última investigación, han optimizado el entorno extracelular para reproducir al máximo el ambiente en el




MINIRRIÑONES GENERADOS a partir de células madre humanas pluripotentes.

que se desarrollan los riñones en el cuerpo humano. Así, han conseguido acelerar el crecimiento de las células madre hasta formar minirriñones parecidos a los del segundo trimestre de desarrollo fetal.

Uno de los descubrimientos más notables de esta publicación ha sido la obtención de minirriñones con circulación sanguínea. Una vez generados los organoides, a fin de facilitar su vascularización, los implantaron en la membrana corioalantoidea de embriones de pollo el día dieciséis de su desarrollo. Este tejido, que es la parte fetal de la placenta, es rico en vasos sanguíneos. El tercer día observaron que los organoides, que se encontraban dentro del huevo, habían de-

sarrollado células vasculares endoteliales y la sangre del embrión circulaba hasta el interior del organoide.

Actualmente, la generación artificial de riñones que puedan trasplantarse es todavía un objetivo lejano. No obstante, estos organoides presentan unas características morfológicas y funcionales tan cercanas a las de un riñón humano que podrían servir como modelo para estudiar la disfunción renal.

Los datos que recoge esta publicación representan un avance importante tanto en la investigación sobre el desarrollo y las enfermedades como en el campo de la medicina regenerativa, y presenta una novedosa metodología aplicable a otros tejidos biológicos. 

LA AUTORA

Marta Consuegra Fernández es doctora en biomedicina, es investigadora del Observatorio de Bioética y Derecho (OBD) de la Universidad de Barcelona y profesora del máster de Comunicación Especializada en dicha universidad.

PARA SABER MÁS

Fine tuning the extracellular environment accelerates the derivation of kidney organoids from human pluripotent stem cells. Elena Garreta et al. en *Nature Materials*, publicado en línea, febrero de 2019.

EN NUESTRO ARCHIVO

Organoides: los constructores del cuerpo. Michael Eisestein, en este mismo número.
Estómagos en una placa de Petri. José B. Sáenz y Jason C. Mills, en este mismo número.