Hiro Nakauchi: “Probablemente fabricar órganos a partir de cerdos no será la mejor solución, pero de momento es la que tenemos”

01/12/2017

Hiro Nakauchi, del Stanford University School of Medicine, Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (EEUU)

El Dr. Hiro Nakauchi es uno de los científicos más importantes en el campo de la Medicina Regenerativa y Terapia Celular y sus investigaciones exploran el uso de animales quiméricos como receptores para el cultivo de órganos humanos. Los avances recientes, en particular los relacionados con la identificación y generación de diversos tipos de células madre, han ampliado el repertorio y la utilidad de las quimeras interespecies de mamíferos y han trazado nuevos caminos hacia la comprensión de la biología, así como sus posibles aplicaciones clínicas. En 2010, su equipo tuvo éxito por primera vez en la creación de páncreas de rata en el ratón. Sin embargo, el páncreas de rata generado era del tamaño de un ratón y demasiado pequeño para realizar un trasplante. Entonces su equipo probó un experimento inverso para generar páncreas de ratón en ratas. Esta vez, el páncreas de ratón generado tenía un tamaño de rata y fue capaz de suministrar una cantidad suficiente de islotes para tratar ratones diabéticos. A principios de 2017, su equipo informó que tras el trasplante de islotes aislados del páncreas del ratón generado en ratas lograron curar la diabetes sin inmunosupresión (Nature: Interspecies organogenesis generates autologous functional islets). Además, su grupo fue pionero en cultivar un embrión parte de oveja, parte humano (híbrido humano-ovino), lo que constituyó el primer paso para el desarrollo de embriones animales con órganos humanos funcionales. Sus estudios demuestran cómo los órganos de una especie pueden crecer dentro del cuerpo de otro, un método que podría un día ayudar a la producción de tejidos y órganos humanos para los trasplantes. El Dr. Hiro Nakauchi, del Stanford University School of Medicine, Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (EEUU), participó en el ciclo de Seminarios 2017 organizado por el CNIC con la conferencia "From Stem Cells to Organs: Exploiting the Organ Niche for Interspecies Organogenesis".

- ***A principios de este año su grupo informó por primera vez de la creación de un páncreas de rata cultivado en ratones que puede ayudar a revertir la diabetes. ¿Cuál es el estado de la investigación?***

Modificamos genéticamente embriones de rata para que carecieran del gen Pdx1l, un regulador clave en el desarrollo del páncreas. Durante los primeros días de vida embrionaria, injertamos células madre pluripotentes de ratón, tanto inducidas o iPS como embrionarias, en un embrión de rata sin Pdx1. Y como resultado obtuvimos ratas cuyos tejidos y órganos mantenían líneas celulares de ambos organismos, salvo en el caso del páncreas que solo contenía células de ratón. Tras recibir el trasplante, vimos que los niveles de glucosa en sangre de los ratones diabéticos se normalizaron a largo plazo sin que fuera necesaria la inmunosupresión, excepto los primeros 5 días después del procedimiento. Estos datos indican que los órganos autólogos generados en diferentes especies son funcionales y pueden ser trasplantados sin rechazo. Durante el desarrollo de estos estudios, observamos que hay una xenobarrera cuando generamos quimeras entre especies. Necesitamos entender y superar esta barrera para producir órganos humanos en animales grandes.

- ***¿Son los animales el futuro para desarrollar órganos que sirvan en los trasplantes?***

Cuando comenzamos este proyecto, hace una década, nadie, incluyéndome a mí, pensó que funcionaría tan bien. Sin embargo, en los últimos años hemos podido mostrar datos de prueba de concepto en roedores, que ahora estamos aplicando en ovejas y cerdos, y que en el futuro podrían albergar un páncreas humano.

- ***Cuando habla del futuro, ¿cree que habrá granjas de animales que produzcan órganos para trasplantar en humanos?***

La verdad es que cuando se escucha lo que usted acaba de preguntar suena un poco 'irreal'. Pero por otro lado tenemos que pensar que es de 'locos' producir órganos humanos en una placa Petri. Hacer que los órganos utilicen un entorno de desarrollo de animales grandes probablemente no sea la mejor solución, pero en este momento es el único práctico disponible. Y, en este momento, creemos que los cerdos son los animales más apropiados para cultivar órganos humanos, aunque si vemos que las ovejas trabajan mejor, no hay ningún problema en cambiar eso.

- ***¿Estos organoides, cuán lejos están de su uso en humanos?***

Lejos; por eso los llamamos organoides. Todavía no son totalmente funcionales

- ***Ustedes trabajan en la generación de riñón, pulmón, hígado, thymo y vasos sanguíneos. ¿Y el corazón?***

Aunque parece un órgano simple en cuanto a la estructura todavía no conocemos bien los genes que intervienen en su desarrollo en la fase embrionaria y eso complica el proceso.

- ***Una de sus líneas de investigación es el desarrollo de plaquetas para su uso en humanos. ¿Cómo se encuentran sus trabajos?***

Estamos a punto de completar un estudio preclínico de plaquetas derivadas de iPSC. Podemos generar otros tipos de células sanguíneas in vitro, pero hemos elegido las plaquetas porque son las células sanguíneas más difíciles de mantener. Debido a que solo se pueden mantener durante tres o cuatro días, constantemente necesitamos sangre recién donada. Investigamos las células madre pluripotentes como fuente de células sanguíneas y, finalmente, desarrollamos un sistema para derivar plaquetas de células ES o iPS. En principio, si tenemos una línea celular ES que es tipo-O y Rh-minus, deberíamos poder reemplazar toda la sangre donada. Las plaquetas derivadas de las células iPS de un paciente están dirigidas a aquellos que requieren transfusiones repetitivas debido a su deficiencia congénita de plaquetas. Después de la transfusión repetitiva de plaquetas, tienden a desarrollar anticuerpos que reducen la eficacia terapéutica. Lo mejor es usar plaquetas derivadas de los propios iPSCs del paciente. Otros objetivos son las enfermedades hematopoyéticas, como el síndrome mielodisplásico. Estamos planificando ensayos clínicos con plaquetas obtenidas de células iPS en Boston y Kyoto, que ojalá comiencen en algún momento del próximo año. Es posible que en el futuro la donación de sangre y órganos sea muy diferente de lo que ahora sabemos.

- ***¿Cuáles son los principales obstáculos de esta investigación?***

Desde un punto de vista ético está la reticencia al concepto de dotar a un animal de material genético humano. En EEUU aún está vigente la moratoria por la que no se destinan fondos públicos federales a este tipo de experimentos cuando se emplean células humanas. Y en Japón, directamente está prohibido, aunque confío en que pronto cambiará esa situación. Además, tenemos que resolver todavía la distancia genómica entre especies, pero soy optimista en este sentido y creo que se superará.

Seminario: From Stem Cells to Organs: Exploiting the organ niche for interspecies organogenesis. Invitado por Miguel Manzanares.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/hiro-nakauchi-probablemente-fabricar-organos-partir-cerdos-no-sera-mejor-solucion-pero