



LA BIOINGENIERÍA TISULAR HEPÁTICA: ¿UNA ALTERNATIVA REAL AL TRASPLANTE HEPÁTICO?

Aránzazu Jiménez Martín
Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

El hígado y su función en el metabolismo de fármacos y xenobióticos

- Muy implicado en el metabolismo y toxicidad de los fármacos
- La falta de correspondencia entre el ser humano y los modelos animales



TOXICIDADES FARMACOLÓGICAS NO DETECTADAS EN ENSAYOS CLÍNICOS

Enfermedades hepáticas. El trasplante como única opción terapéutica

- Cuando el daño supera su capacidad de regeneración la única alternativa terapéutica sigue siendo el trasplante
- La supervivencia al año del trasplante ronda el 90%, y a los 5 años el 70%
- La escasez de donantes elegibles da como resultado 18 muertes al día y unas 2000 muertes al año
- En 2018 en España ha caído un 6,8% la donación de hígados

Otras alternativas: la bioingeniería tisular hepática

- La ingeniería de tejidos evolucionó del campo de desarrollo de biomateriales. Combina andamios, células y moléculas biológicamente activas para crear tejidos funcionales
- Se busca emplear estos órganos y organoides bioartificiales como:
 - Injertos para trasplante
 - Modelos para ensayos clínicos

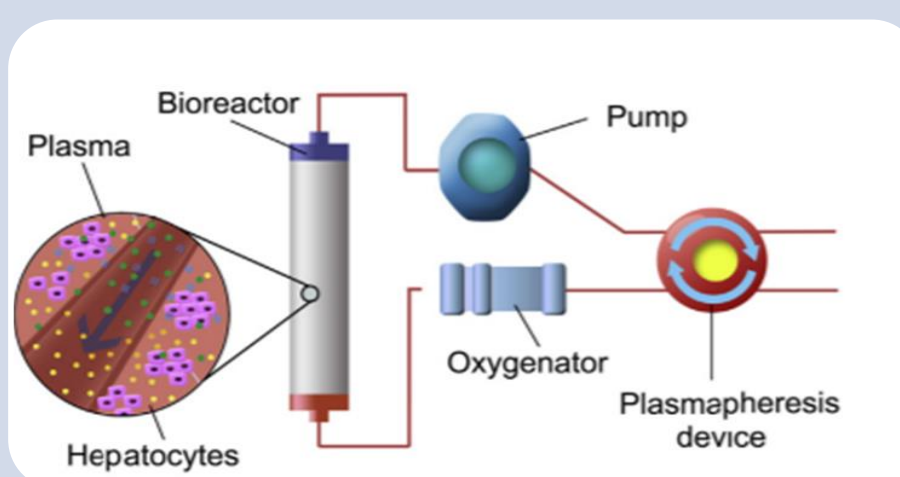
OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica sobre el estado actual, últimos avances y tendencias de la bioingeniería tisular hepática, así como de sus aplicaciones clínicas y experimentales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones científicas reconocidas sobre la bioingeniería tisular hepática en bases de datos como ScienceDirect y PubMed. Como palabras clave: “tissue-engineered liver grafts”, “organoids”, “organ replacement”, “transplant”, “liver regeneration”, “organogenesis”, “artificial organs”, “bioengineered”, “drug testing” y “liver-on-a-chip”. Se seleccionaron aquellas fuentes que datasen del año 2016 en adelante con el fin de presentar la información más actualizada.

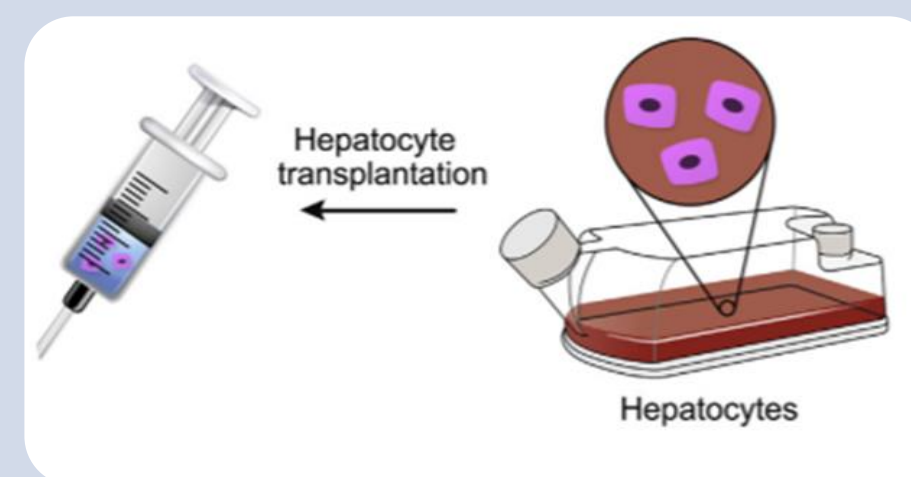
RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Dispositivo bioartificial hepático (BAL)

Sistema extracorpóreo con componente artificial (biorreactor) y componente biológico (los hepatocitos).

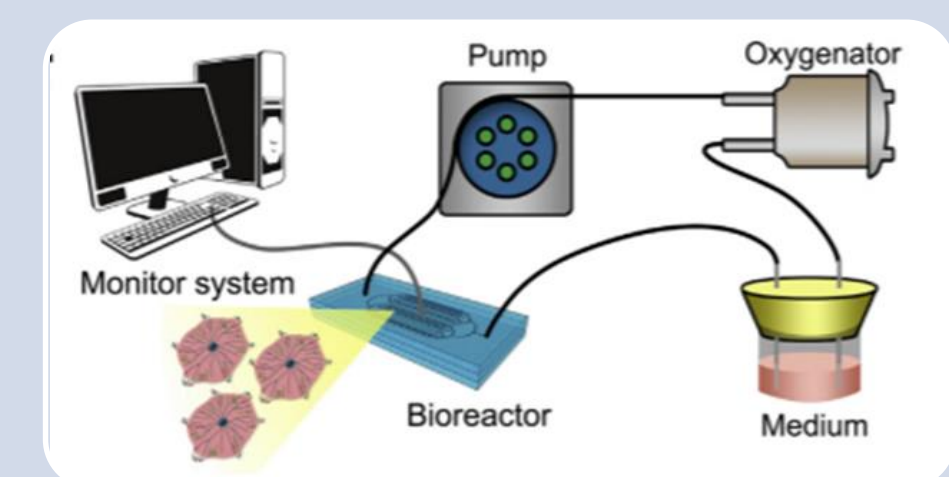
Realizan una diálisis de la albúmina y detoxificación del plasma cubriendo la brecha entre el fallo hepático y el trasplante durante un tiempo.



Terapias celulares

Las células trasplantadas pueden ser:

- **Hepatocitos primarios**, difíciles de obtener en cantidad.
- **Células madre pluripotentes inducidas (iPSC)** que se diferencian a células similares a hepatocitos derivadas de células pluripotentes inducidas (iHEPs); aunque no mimetizan a la perfección a los hepatocitos.



Liver-on-a-chip

Dispositivos fabricados a escalas micrométricas, sistemas biomiméticos perfundidos con microfluidos que permiten el cultivo de células para el estudio de interacciones célula-célula, selección de fármacos y monitorización de respuestas.

I. Fuentes de matriz extracelular

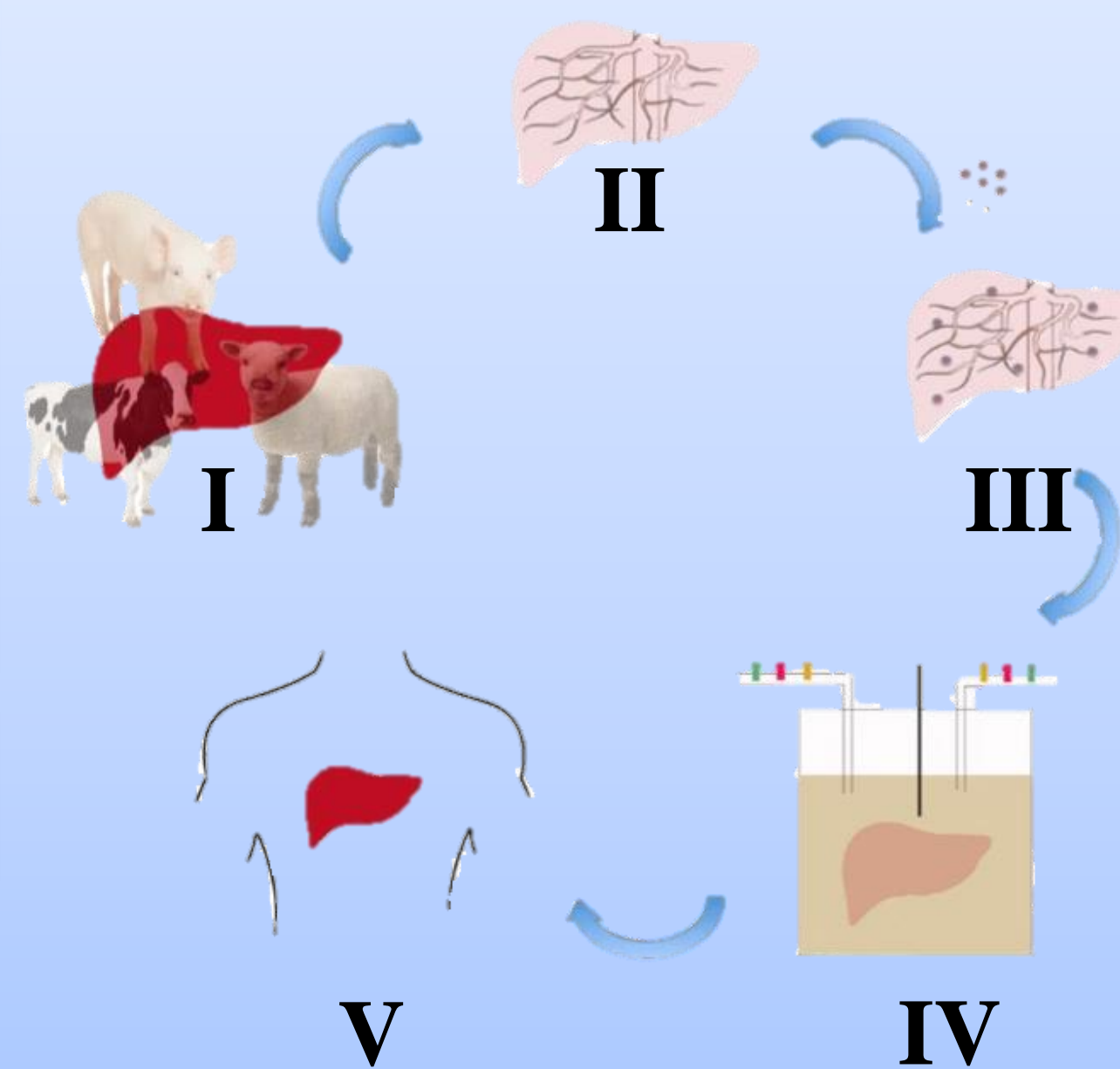
La matriz proporciona soporte físico y estímulo biológico a las células sembradas en ella.

En el caso del hígado hay que usar matrices derivadas de órganos biológicos, como órganos extirpados de animales o no aptos para trasplante pero sí para este fin.

II. Descelularización

- Método más eficaz: perfusión pulsátil 0,5-50 mL/minuto durante 3-48 horas vía vena portal de detergentes iónicos como el dodecilsulfato sódico (SDS), y detergentes no iónicos como el Tritón X-100.
- Complementarios: endonucleasas como la DNAasa I que corta el ADN residual.
- ADN debe ser < 50 ng ADN residual/mg de tejido (peso seco), y fragmentos de longitud menor de 200 bp medido mediante tinción de hematoxilina-eosina (HE) o 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI).
- Otros requisitos: conservación del árbol vascular y no pérdida de la matriz extracelular nativa.

Órganos bioartificiales completos



III. Recelularización

Se realiza tanto con células maduras como con células madre y progenitoras. Las células madre son las más prometedoras aunque implican un mayor consumo de tiempo para diferenciarse.

Aplicadas por perfusión multietapa vía vena cava y vía vena porta muestran mayor tasa de injerto.

El éxito del proceso se juzga verificando la densidad y homogeneidad celular, la eficiencia metabólica y la reendotelización del sistema vascular.

IV. Cultivo

Tras la infusión de las células se necesitan varios días de cultivo in vitro del órgano recelularizado. El cultivo dinámico permite mayor intercambio de oxígeno y nutrientes.

V. Uso como injertos para trasplante o modelos en ensayos clínicos de fármacos.

Organoides

- Son estructuras tridimensionales derivadas de cualquier célula madre pluripotente, célula madre de tejido neonatal o célula madre adulta progenitora.
- Las células se autoorganizan espontáneamente en tipos celulares funcionales, diferenciados y progenitores que se asemejan a su homólogo in vivo y presentan al menos algunas funciones del órgano.
- Usar células del propio paciente obtenidas desde pequeñas biopsias de hígado reduce la posibilidad de rechazo y el uso de medicamentos inmunosupresores.
- Tienen un gran potencial de expansión, pudiendo generar hasta un millón de células a partir de una única célula en un periodo de dos meses. Además, han probado tener una buena estabilidad genética.
- Pueden ser empleados para ensayos de toxicidad y para el estudio de los mecanismos de múltiples desórdenes y patologías, así como fuente de células para bioingeniería.

CONCLUSIONES

Generar órganos biológicamente funcionales por bioingeniería hepática busca cumplir dos importantes objetivos

- Usarlos como un sistema de cultivo de células humanizado en ensayos intensivos de fármacos
- Emplearlos como reemplazo de trasplantes debido a la alta demanda y baja disponibilidad de órganos adecuados para ello.

Aunque ha habido muchos avances, un éxito a largo plazo no ha sido demostrado aún. Hay que optimizar y estandarizar los métodos y sus controles de calidad para que esta tecnología pueda ser usada como una alternativa terapéutica real en un futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jorke Willemsse, Ruby Lieshout, Luc Van der laan, J. W., Monique Versteegen, M. A. From organoids to organs: Bioengineering liver grafts from hepatic stem cells and matrix. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017; 31 (3): 151-159.
2. Huppert, Stacey S., Campbell, Kathleen M. Emerging advancements in liver regeneration and organogenesis as tools for liver replacement. *HHS Public Access Author manuscript Curr Opin Organ Transplant Author manuscript*. 2017; 21 (6) (101097): 581-587
3. Malchesky, Paul S., Abdallah Assiri, Dipok Dhar, Dieter Broering. *Artificial Organs 2016: A Year in Review*. *Artificial Organs*. 2017; 41 (3): 10-19.
4. Franziska Mußbach, U., Utz Settmacher, Olaf Dirsch, Chichi Xie. *Bioengineered Livers: A New Tool for Drug Testing and a Promising Solution to Meet the Growing Demand for Donor Organs*. *European Surgical Research*. 2016; 57 (101159/000446211): 224-239.
5. Gregory H. Underhill, Salman R. Khetani, Harvey S. Chen, Jeffery J. Ross, Silvana B. de Lorenzo. *Bioengineered Liver Models for Drug Testing and Cell Differentiation Studies*. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2017; 2045 (3): 1-15.
6. Ogechi Ogoke, Janet Oluwole, Natesh Parashurama, Jeffery J. Ross, Silvana B. de Lorenzo. *Bioengineering considerations in liver regenerative medicine*. *Journal of Biological Engineering*. 2017; 11 (46): 1-16.
7. www.ont.es [Online]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad de Donación y Trasplante Hepático.pdf> [Accessed 7 May 2019].
8. Fanwei Meng, Abdallah Assiri, Dipok Dhar, Dieter Broering. *Whole liver engineering: A promising approach to develop functional liver surrogates*. *Wiley Liver International*. 2017; 1 (101111/liv13444): 1-14.
9. Lara T. Nicolas, Raymond D. Hickey, Harvey S. Chen, Shennen A. Mao, Manuela Lopera Higueta. *Liver Regenerative Medicine: From Hepatocyte Transplantation to Bioartificial Livers and Bioengineered Grafts*. *HHS Public Access Author manuscript Stem Cells Author manuscript*. 2017; 35 (1) (101002/stem2500): 42-50.
10. Yujia Wang, Clara T. Nicolas, Harvey S. Chen, Jeffery J. Ross, Silvana B. de Lorenzo. *Recent Advances in Decellularization and Recellularization for Tissue-Engineered Liver Grafts*. *Cells Tissues Organs*. 2017; 204 (101159/000479597): 125-136.
11. Jingwei Zhang, Xin Zhao, Liguang Liang A., Jun Li, Utkan Demirci. *A decade of progress in liver regenerative medicine*. *Biomaterials*. 2018; 157 (1): 161-176.
12. Colin H. Beckwit, Amanda M. Clark, Sarah Wheeler, D. Lansing Taylor, Donna B. Stolz. *Liver 'organ on a chip'*. *HHS Public Access Author manuscript Exp Cell Res Author manuscript*. 2018; 363 (1) (101016/jyexcr): 15-25.