

**Por Anthony Atala, MD,**  
 Director, Instituto Wake Forest de Medicina Regenerativa

**R**ecientemente, dos equipos de científicos del Wake Forest Institute for Regenerative Medicine (WFIRM) ganaron el primer y segundo lugar en el Vascular Tissue Challenge de la NASA, una premiada competencia que tiene como objetivo acelerar las innovaciones en ingeniería de tejidos. La vascularización de órganos sólidos diseñados, como el riñón, es parte de la búsqueda del Santo Grial de la medicina regenerativa. Ser capaz de crear órganos con la estructura de vasos sanguíneos necesaria significa que los órganos



reciben los nutrientes y el oxígeno necesarios para sobrevivir cuando se implantan. Los dos equipos de Wake Forest utilizaron tecnología de bioimpresión 3D para crear construcciones de tejido hepático vascularizadas y capaces de imitar la función hepática humana en el cuerpo y sobrevivir durante 30 días en el laboratorio. Cada equipo usó diferentes diseños impresos en 3D y diferentes materiales para producir tejidos vivos que albergaban tipos de células que se encuentran en el hígado humano e imitaban la función hepática en el cuerpo. Fue emocionante compartir las noticias recientes de la NASA sobre los premios porque lo que aprendimos a través de este desafío de investigación ayuda a documentar nuestro trabajo en general para tener éxito en la vascularización de órganos sólidos.

Como bien saben los lectores, simplemente no hay suficientes tejidos y órganos de donantes para satisfacer la demanda. En los Estados Unidos, la enfermedad renal crónica es frecuente y afecta a más de 700 000 pacientes que viven con enfermedad renal en etapa terminal. Aunque la diálisis ha respaldado la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, el trasplante de riñón sigue siendo el único tratamiento definitivo. Sin embargo, actualmente hay casi 100 000 personas en la lista de espera, con casi 9 000 pacientes retirados anualmente debido al deterioro de su condición médica o muerte, lo que refleja el estado actual de escasez de órganos.

Las limitaciones de las terapias actuales para la enfermedad renal en etapa terminal llevaron a los investigadores de WFIRM a explorar el desarrollo de construcciones

# Riñones: En busca del santo Grial de la medicina regenerativa.

renales 3D con el objetivo de mejorar, restaurar o reemplazar la función renal parcial o total. La medicina regenerativa, que tiene como objetivo aprovechar las capacidades curativas innatas del cuerpo, ofrece la esperanza de diseñar órganos de reemplazo en el laboratorio para ayudar a resolver esta escasez. Debido a que estos órganos están hechos con las propias células del paciente, no habrá problemas de rechazo como los hay con órganos de donantes. Si bien el trasplante de riñón es actualmente la terapia más efectiva para la enfermedad renal en etapa terminal, los científicos de todo el mundo están buscando mejores opciones debido a la escasez de órganos de donantes y los efectos secundarios de la inmunosupresión. Como órgano sólido, el riñón es muy denso en células, lo que significa que tiene altos requerimientos de oxígeno. La complicada naturaleza de la vasculatura renal dificulta el duplicarla. Los desafíos en la ingeniería de reemplazo de riñones funcionales son muchos, desde hacer crecer los millones de células necesarias para diseñar el órgano hasta encontrar una manera de suministrar oxígeno a la estructura del órgano hasta que pueda integrarse con el cuerpo.

Los científicos de WFIRM han creado andamios renales utilizando biomateriales y células que experimentalmente demostraron ser funcionales, en el sentido de que podían filtrar la sangre y producir orina diluida. Esta investigación aún está en curso y progresando. Los equipos también están trabajando en otras estrategias prometedoras: “reciclado” de órganos descartados, terapia celular y aumento parcial.

## “Reciclaje” de órganos desechados

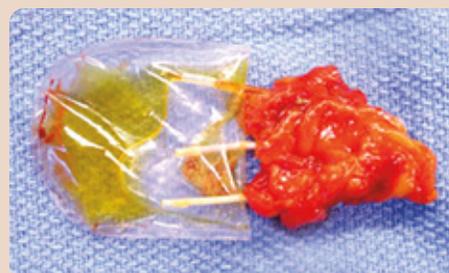
Una estrategia es utilizar órganos desechados de humanos como plataforma para la ingeniería de órganos. El proceso comienza con la eliminación de todas las células del órgano, dejando la “cáscara” del órgano para crear un andamio que podría contener las propias células del paciente. Los microvasos cruciales y vitales para filtrar los contaminantes quedaron intactos después del proceso de lavado, mientras que también se conservaron los factores de crecimiento necesarios para mantener la función. Luego, las propias células del paciente se pueden expandir y usar para repoblar los andamios. Alrededor de 2600 riñones donados se descartan cada año después de que se determina que no son aptos para un trasplante. El equipo cree que este es un

recurso que se puede salvar con el trabajo de preparación adecuado.

## Terapia Celular y Molecular

Al aprovechar las propiedades únicas de las células madre derivadas del amnios humano, los científicos de WFIRM han demostrado que el uso de células terapéuticas podría ayudar a recuperar la función de los órganos en un modelo preclínico de enfermedad renal. Nuestros estudios demuestran que el tratamiento con células madre de líquido amniótico tuvo efectos positivos en la mejora funcional y la recuperación estructural del riñón. Los científicos de WFIRM fueron los primeros en el mundo en identificar y caracterizar las células madre derivadas del líquido amniótico y la placenta en 2007 y han desarrollado técnicas para el aislamiento y la expansión de las células. Las células madre derivadas del amnios se pueden utilizar como una fuente celular universal porque tienen la capacidad de convertirse en diferentes tipos de células, así como la capacidad de ser antiinflamatorias, lo que las convierte en una fuente potencial para la regeneración. A diferencia de otras células madre, es poco probable que las células madre derivadas del amnios provoquen una respuesta del sistema inmunitario. Además, su uso no conlleva riesgos de tumores, como ocurre con otras células madre.

Los científicos de WFIRM también desarrollaron un sistema para aislar células normales de los riñones. Las células se pueden obtener de riñones con falla en etapa terminal. Las células pueden expandirse, crecer fuera del cuerpo y luego administrarse al mismo paciente en una solución de gel. Esta terapia se encuentra actualmente en ensayos clínicos con el fin de evitar que los pacientes con insuficiencia renal diagnosticada lleguen al trasplante. WFIRM tiene un equipo que está estudiando los efectos de una terapia molecular derivada de células para tratar la fibrosis renal. En esta investigación, ya probada en gatos con fibrosis renal crónica, los científicos están utilizando una quimiocina de señalización celular, CXCL12, que es producida por las



células y estimula la regeneración de tejidos. Esperan que lo que aprendan algún día ayude a informar el tratamiento para los humanos.

## Estrategia de aumento parcial

En un estudio de prueba conceptual, los investigadores de WFIRM demostraron la viabilidad de la bioingeniería de tejidos renales vascularizados funcionales para la regeneración renal, desarrollando una estrategia de aumento parcial que puede ser un enfoque más factible y práctico que la creación de órganos completos.

Los científicos crearon un nuevo andamio vascular a base de colágeno, un molde, que es estructuralmente idéntico al riñón nativo que pudo desarrollar tejido vascularizado.

Básicamente, los científicos fabricaron moldes utilizando riñones de donantes como plantillas, creando andamios huecos que se cultivaron antes de la implantación en el modelo preclínico. El andamio vascular renal mostró una arquitectura ramificada en 3D con canales huecos visibles que estaban interconectados y continuos. Estas estructuras ramificadas pudieron permitir una perfusión similar a la de los vasos sanguíneos nativos.

Los investigadores demostraron que los andamios vasculares se integraron con los vasos del huésped y apoyaron la viabilidad de las células renales. Los resultados son prometedores y respaldan la exploración continua de este método para evaluar más a fondo la mejora de la función renal. En general, estamos satisfechos con los resultados hasta el momento, pero se necesita más trabajo para establecer un sistema confiable y reproducible para la traducción clínica.

En resumen, si bien existen muchos desafíos que enfrentar para estructuras complejas como el riñón, las terapias de medicina regenerativa están comenzando a llegar a los pacientes con insuficiencia renal terminal. Creo que podemos decir con seguridad que el plazo para la amplia distribución de estas terapias será de décadas, en lugar de unos pocos años, pero la ciencia podría sorprenderte.