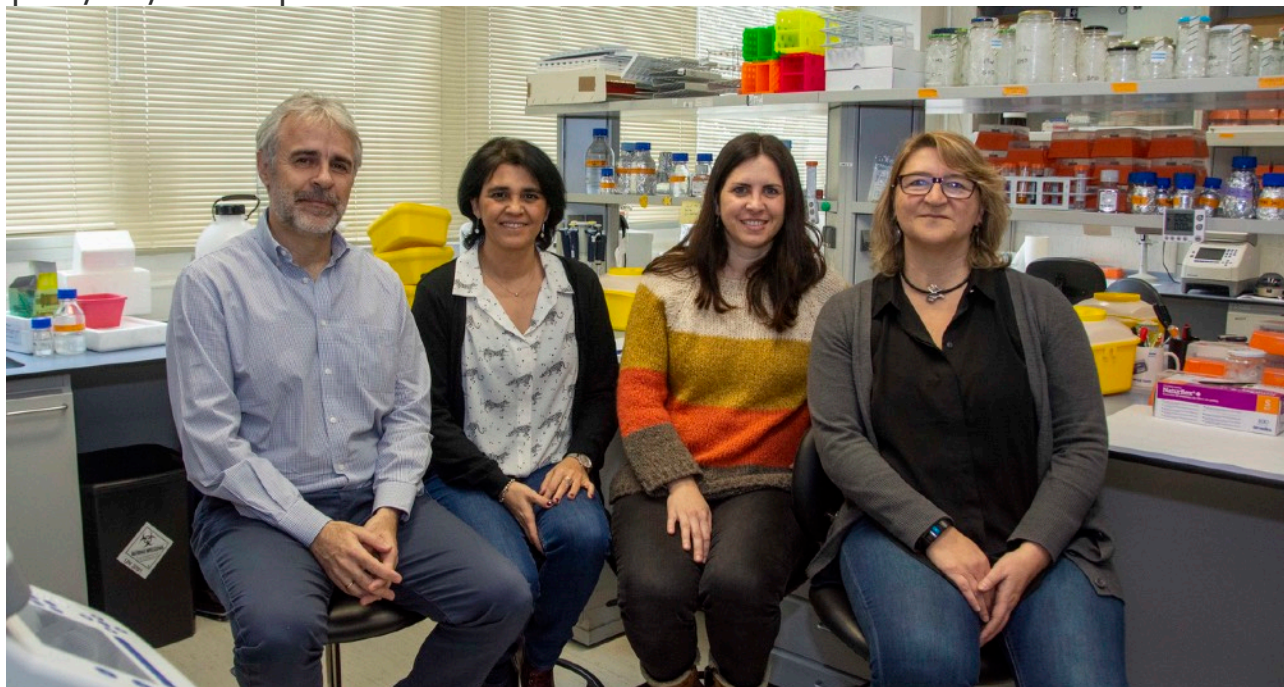


Científicos del ISCIII generan hígados en miniatura para mejorar el estudio de una enfermedad rara

| 17/02/2020 |



Beatriz Martínez-Delgado, autora principal del estudio e investigadora del Grupo de Genética Molecular del IIER-ISCIII (a la derecha), con Ignacio Pérez de Castro, Gema Gómez Mariano y Nerea Matamala, también del IIER-ISCIII.

Investigadores del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) han publicado recientemente [en la revista 'Hepatology International'](#) el desarrollo de 'mini-órganos', denominados organoides, para mejorar el estudio de una enfermedad rara asociada con una grave patología hepática.

Los autores, liderados por el [Grupo de Genética Molecular](#) del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII, han generado organoides de hígado para investigar más en profundidad los mecanismos de inicio y desarrollo del déficit de alfa-1 antitripsina (AAT), enfermedad causada por el gen SERPINA1, que afecta a los hepatocitos, las células del hígado. La investigación se ha realizado en colaboración con otros dos grupos del ISCIII, el de Terapia Génica y la Unidad de Bioinformática, y con investigadores del Hospital Doce de Octubre de Madrid, la

Universidad de Cambridge (Reino Unido) y la Facultad de Medicina de Hannover (Alemania).

- Consulta [en este enlace](#) el artículo completo publicado en 'Hepatology International'

Los organoides son estructuras celulares tridimensionales derivadas de células madre procedentes de diferentes tejidos, que pueden ser expandidos a largo plazo y diferenciarse, de manera que reúnen las principales características y funcionalidad del órgano, lo que permite una reproducción del modelo de enfermedad para estudiar mejor sus causas y consecuencias.

Beatriz Martínez-Delgado, investigadora del Grupo de Genética Molecular del ISCIII y autora principal del trabajo, explica que el desarrollo de estos organoides "se basa en la capacidad de estas células madre pluripotentes para formar estructuras que se asemejan a un órgano cuando se cultiva en sistemas tridimensionales (3D) bajo condiciones de cultivo adecuadas".

Partiendo de biopsias de hígado extraídas de pacientes afectados de esta enfermedad rara, y comparándolas con personas sanas, los autores del trabajo han comprobado que los organoides derivados de los pacientes que tienen una mutación concreta que causa la enfermedad (la mutación Z-AAT) reproducen de manera fiel las principales características moleculares de la patología, algo clave para mejorar su estudio.

Martínez-Delgado explica que las proteínas mutadas que los investigadores generaron en los hepatocitos de los organoides forman "agregados intracelulares que impiden la secreción al medio extracelular de forma muy parecida a como ocurre en el hígado de los pacientes". Incluso se ha visto que en individuos portadores de una copia alterada del gen ya aparecen evidencias de algunos signos de la enfermedad.

La enfermedad hepática asociada al déficit de AAT está poco estudiada hasta el momento, debido en gran medida a la dificultad de acceder al hígado de pacientes para su estudio y a la escasez de buenos modelos celulares. Por ello, la generación de organoides es una herramienta muy útil para poder avanzar en enfermedades

raras como ésta, aunque los autores consideran que también podría hacerse extensible a otras muchas enfermedades hepáticas.

Aplicaciones de los organoides

Estos 'mini-órganos' tienen numerosas aplicaciones. Pueden utilizarse para la investigación más básica, que busca comprender los mecanismos genéticos y moleculares de las enfermedades, pero también pueden utilizarse para ensayar nuevos tratamientos, con especiales beneficios para el avance de la medicina personalizada y la medicina regenerativa.

Los organoides desarrollados "son un sistema ideal para estudiar la respuesta a diferentes estímulos, lo que nos va a permitir investigar en profundidad los mecanismos de inicio de la enfermedad", explica la investigadora, que concluye: "El desarrollo de organoides es una tecnología muy prometedora para la posible aplicación en el futuro de la terapia génica mediante edición genética en enfermedades causadas por fallos en un solo gen, denominadas monogénicas".

Tres de las características de los organoides que los hacen tan útiles son su gran viabilidad de desarrollo en cultivo, su estabilidad genética y la capacidad de ser implantados in vivo: "Por tanto, los organoides de hígado constituyen un nuevo modelo de enfermedad para el déficit de AAT en el que hemos visto que la presencia de la mutación Z-AAT también altera el programa normal de expresión de genes, lo que nos abre la posibilidad a nuevas hipótesis para comprender la enfermedad y diseñar nuevas estrategias terapéuticas", concluye la investigadora del ISCIII.

- Referencia completa del artículo original: Gómez-Mariano, G., Matamala, N., Martínez, S. et al. Liver organoids reproduce alpha-1 antitrypsin deficiency-related liver disease. *Hepatol Int* 14, 127–137 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12072-019-10007-y>.