



Un equipo del ISCIII publica nuevos datos sobre el uso de ‘mini-hígados’ como modelo de investigación en enfermedades raras

- Dos nuevas investigaciones publicadas por un equipo del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) confirman las posibilidades del uso de organoides, ‘miniórganos’ artificiales en miniatura generados en laboratorio que imitan el funcionamiento de los órganos reales, en el estudio de enfermedades raras.
- Los artículos, publicados en la revista *International Journal of Molecular Sciences*, logran nuevos avances en la investigación de la enfermedad de Niemann-Pick tipo B y del déficit de Alfa-1 Antitripsina, dos enfermedades raras que afectan al funcionamiento del hígado.

18 de septiembre de 2023. Un equipo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha publicado dos nuevos trabajos en torno a la línea de investigación sobre uso de organoides de hígado como modelos para estudiar diversas patologías, que lidera la Unidad de Genética Molecular del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Ambos artículos, que añaden nuevas evidencias a la utilidad de estos miniórganos para la investigación de enfermedades raras, se han publicado en la revista *International Journal of Molecular Sciences*.

En la actualidad, numerosos estudios han conseguido crear organoides de distintos órganos humanos como intestino, hígado, colon, pulmón, riñón e incluso de cerebro.

Los organoides son estructuras celulares tridimensionales creadas en laboratorio a partir de células madre progenitoras que pueden localizarse en diferentes tejidos, como es el hígado, que pueden ser expandirse a largo plazo y diferenciarse, de manera que reúnen las principales características y funcionalidad del órgano del que proceden. Estos miniorganos pueden ser derivados directamente de pacientes, lo que permite generar un modelo de enfermedad para estudiar mejor sus causas y consecuencias y, finalmente, poder aplicar este conocimiento al avance en diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades humanas.

Déficit de Alfa-1 Antitripsina y enfermedad de Niemann-Pick tipo B

El primero de los estudios ha investigado alteraciones en la acumulación de lípidos en hepatocitos en organoides derivados de pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina (DAAT). La proteína alfa-1 antitripsina es producida principalmente en el hígado. Los pacientes con déficit de AAT acumulan proteína AAT alteradas (Z-AAT) en los hepatocitos lo que produce enfermedad hepática (cirrosis) además de producir un déficit de AAT en el organismo, lo que también aumenta el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los resultados revelan que existe una relación entre la presencia de la proteína mutante Z-AAT, que se acumula en los hepatocitos y puede provocar enfermedad hepática progresiva y fibrosis, y las alteraciones en la homeostasis lipídica. Mediante análisis de lipidómica y transcriptómica, el estudio revela que los organoides que acumulan Z-AAT presentan también una acumulación de determinados lípidos (triglicéridos, ésteres de colesterol, cardiolipinas y ceramidas, entre otros), así como desregulación de genes del metabolismo lipídico. Estos nuevos datos confirman que los organoides hepáticos proporcionan un modelo excelente para estudiar las enfermedades hepáticas como el déficit de Alfa 1 Antitripsina.

Las autoras principales de esta publicación son **Beatriz Martínez-Delgado** y **Sara Pérez-Luz**, responsable e investigadora, respectivamente, de la Unidad de Genética Molecular del IIER-ISCI. En el trabajo también participan miembros de la Unidad de Modelos y Mecanismos del IIER, la Unidad de Bioinformática del ISCI, y los hospitales 12 de Octubre y La Paz de Madrid. Además algunos miembros participan también en la unidad U758 del CIBERER, Centro Biomédico en Red de Enfermedades Raras.

El segundo trabajo se ha valido también del desarrollo de un modelo de organoides hepáticos para comprender mejor el funcionamiento de la Enfermedad de Niemann-Pick tipo B o déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD), una enfermedad rara de depósito lisosomal causada por la deficiencia de la enzima esfingomielinasa ácida, lo que provoca la acumulación de un lípido (esfingomielina) en las distintas células

del cuerpo como hígado, bazo, y la médula ósea, generando principalmente enfermedad hepática y pulmonar en los pacientes.

La investigación en este modelo de enfermedad revela diversas alteraciones celulares, como cambios en la expresión de genes que reflejan el estrés lisosomal característico de la enfermedad. Además, ha permitido detectar en organoides derivados de pacientes con ASMD tipo B alteraciones de la homeostasis lipídica, con un aumento de la esfingomielina (SM), ésteres de colesterol (EC) y los triacilglicéridos (TAG) y una reducción de la fosfatidilcolina (PC) y las cardiolipinas (CL). Estos resultados refuerzan la idea de utilizar organoides hepáticos como modelo ideal para estudiar la enfermedad hepática en pacientes con ASMD.

Las autoras principales de esta publicación son **Gema Gómez-Mariano** y **Beatriz Martínez-Delgado** de la Unidad de Genética Molecular del IIER-ISCIII. En el trabajo también participa el Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Numerosas aplicaciones de los organoides

Beatriz Martínez-Delgado, responsable del Grupo de Genética Molecular del ISCIII, 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". 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.

En definitiva, los organoides "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. Su desarrollo 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", concluye la investigadora del ISCIII Martínez-Delgado.

Referencia de los artículos:

- *Gomez-Mariano, G.; Perez-Luz, S.; Ramos-Del Saz, S.; Matamala, N.; Hernandez-SanMiguel, E.; Fernandez-Prieto, M.; Gil-Martin, S.; Justo, I.; Marcacuzco, A.; Martinez-Delgado, B. Acid Sphingomyelinase Deficiency Type B Patient-Derived*

Liver Organoids Reveals Altered Lysosomal Gene Expression and Lipid Homeostasis. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 12645. <https://doi.org/10.3390/ijms241612645>.

*- Pérez-Luz, S.; Lalchandani, J.; Matamala, N.; Barrero, M.J.; Gil-Martín, S.; Saz, S.R.-D.; Varona, S.; Monzón, S.; Cuesta, I.; Justo, I.; et al. Quantitative Lipid Profiling Reveals Major Differences between Liver Organoids with Normal Pi*M and Deficient Pi*Z Variants of Alpha-1-antitrypsin. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 12472. <https://doi.org/10.3390/ijms241512472>.*

Más noticias ISCIII sobre uso de organoides como modelo de investigación:

- Científicos del ISCIII generan hígados en miniatura para mejorar el estudio de una enfermedad rara (2020)
- Una investigadora del ISCIII premiada por su trabajo en el Déficit de Alfa-1-Antitripsina (DAAT) (2017)
- Describen un modelo de estudio del neumococo basado en 'minipulmones' humanos generados en laboratorio (2022)
- Organoides de pulmón generados en laboratorio la eficacia de análogos de la vitamina D contra la fibrosis (2022)



Parte de los equipos del laboratorio de Genética Molecular y del Servicio de Diagnóstico Genético del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII. De izquierda a derecha: Beatriz Martínez, María José Barrero, Marta Fernández, Sheila Ramos, Sara Gil, Gema Gómez y Nerea Matamala.