

 Contenido archivado el 2024-04-18

Un dispositivo de simulación del hígado ofrece más eficacia que las alternativas de estudio con animales

El proyecto HEMIBIO ha desarrollado un biorreactor microfluídico hepático que imita la estructura del hígado humano. El equipo del proyecto está convencido de que el nuevo dispositivo contribuirá a la desaparición de las pruebas de sustancias químicas en animales.



© Thinkstock

El hígado desempeña una función fundamental para transformar y expulsar las sustancias químicas que absorbemos cada día, por lo que es uno de los órganos que recibe más atención en las pruebas de toxicidad. Sin embargo, se sigue buscando buscando el método de prueba perfecto. Para ello, se ha recurrido frecuentemente a los animales, pero muchas veces estos modelos no consiguen reflejar el efecto real de los productos químicos probados sobre los

hígados humanos con una fiabilidad del 100 %.

Para solucionar este problema, el consorcio HEMIBIO se ha propuesto crear un dispositivo capaz de simular la compleja estructura del hígado humano y ponerlo a disposición de las pruebas de toxicidad preclínicas como parte de la iniciativa SEURAT-1.

Ahora, a falta de unos meses para que finalice el proyecto, el equipo ha logrado desarrollar un dispositivo electrónico que simula un hígado y que es capaz de mantener los orgánulos hepáticos metabólicamente activos durante más de un mes in vitro, con una precisión del 99 % en las mediciones de concentraciones tóxicas.

La profesora Catherine Verfaillie, coordinadora del proyecto y directora del Instituto de células madre de la Universidad Católica de Lovaina, destaca algunos de los principales hallazgos del proyecto y los planes de futuro del consorcio.

¿Cómo surgió el proyecto HEMIBIO?

HEMIBIO fue el fruto de colaboraciones anteriores entre muchos de los socios del proyecto (los doctores Verfaillie, Luttun, van Grunsven, Rogiers, Sancho-Bru, Collas, Nahmias y Van Fleteren) que pretendían crear un modelo in vitro de hígado humano para el estudio de la toxicidad y la hepatitis vírica, así como estudios relacionados con la creación de células hepáticas parenquimáticas y no parenquimáticas en combinación con el uso de biorreactores microfluídicos pequeños.

Puesto que todos teníamos un gran interés en la ingeniería del tejido hepático, desde el punto de vista de la ciencia básica y aplicada, pensamos que HEMIBIO era una oportunidad para ampliar nuestra colaboración a toda Europa y conseguir una repercusión palpable sobre el desarrollo de alternativas a las pruebas de toxicidad in vivo. Logramos incorporar excelentes socios con experiencia en biología del hígado, toxicología, ingeniería genómica, tecnología y microfabricación de sensores, y elaboramos una propuesta mucho más ambiciosa que la suma de las partes.

¿Por qué considera que es necesario sustituir las pruebas con animales?

Cuando presentamos la solicitud relativa al proyecto HEMIBIO, ya había varios proyectos financiados con fondos europeos que tenían por objetivo reducir el uso de animales en las pruebas de toxicidad.

Sin embargo, para la evaluación de los efectos tóxicos de la exposición crónica, no solo a los fármacos y las sustancias químicas, sino también a los cosméticos, se siguen necesitando animales con relativa frecuencia. Además, aparte de las consideraciones de carácter ético, existía una importante necesidad de disponer de células humanas adecuadas para las pruebas de toxicidad debido a la escasa concordancia que se aprecia a menudo entre la toxicidad de los modelos animales y los efectos reales en las personas.

¿Cuál era su objetivo principal?

Considerábamos que, para crear un dispositivo que simulase un hígado y resultase adecuado para las pruebas de toxicidad a largo plazo, los componentes celulares del hígado tienen que ser viables durante periodos de tiempo prolongados (más de un mes) con una función metabólica y de transporte apropiada, y con una fisiología comparable a la de un hígado in vivo.

Para conseguirlo, había que tener en cuenta el flujo que discurre por el dispositivo, la zonación de los hepatocitos (y de algunas células hepáticas no parenquimáticas), así como el efecto de las células parenquimáticas sobre la función y la toxicidad en las fases finales del componente parenquimático (en concreto, en los casos donde se

diera uno de los criterios de valoración de toxicidad, fibrosis hepática y cirrosis). La fibrosis hepática y la cirrosis están causadas por una interacción entre la toxicidad de los hepatocitos y la activación de las células estrelladas hepáticas, que provocó una deposición de colágeno y cambios en las células endoteliales sinusoidales del hígado, que pierden su membrana fenestrada específica. Estos cambios solo se pueden estudiar en un dispositivo donde estén presentes los distintos componentes celulares.

En su opinión, ¿cuáles son los principales logros del proyecto hasta la fecha?

Con HEMBIO se han conseguido cinco grandes avances. En primer lugar, hemos desarrollado un dispositivo electrónico de simulación del hígado que es capaz de mantener la actividad metabólica de los orgánulos hepáticos durante más de un mes in vitro en gradientes de oxígeno que imitan los del microentorno nativo. De este modo se demuestran las ventajas específicas de la tecnología de simulación electrónica de órganos humanos, frente a los métodos actuales, que se basan en la exposición diaria a fármacos y en docenas de ensayos de criterios de valoración que dan como resultado información cinética y un valor de pronóstico limitados.

Un segundo logro fue la generación de una biblioteca diversa de cultivos polarizados proliferantes y metabólicamente funcionales de hepatocitos humanos primarios, el objeto de referencia de los estudios de toxicidad farmacológica. Se demostró, con un alto grado de fiabilidad, que las células podían predecir de manera precisa el perfil TC50 [concentraciones tóxicas del 50 %] de doce compuestos con una exactitud inédita del 99 % (frente al 60 % de las células HepG2/C3A). Se generaron cinco genotipos diferentes a partir de pacientes de orígenes étnicos muy diversos, lo que permitió llevar a cabo estudios muy especializados de la variabilidad entre pacientes y de episodios de toxicidad idiosincrásica en grandes grupos de población.

Un tercer logro fue, por medio del uso de cocultivos de hepatocitos y células estrelladas, la creación de un exclusivo modelo in vitro para estudiar la toxicidad de las dosis repetidas que, en última instancia, es la causante de la aparición de la fibrosis hepática.

El cuarto logro es la creación de células madre pluripotentes desarrolladas a partir del genoma (líneas celulares maestras de hPSC) aptas para el intercambio de casetes mediado por la recombinasa FLPe (RMCE) en el locus AAVS1 que permiten la generación de líneas transgénicas en un plazo de tres a cuatro semanas con una eficiencia del 100 % y sin integraciones aleatorias. Por medio del RMCE, conseguimos incorporar varios transgenes útiles para la identificación de linajes, estudios de toxicidad celular y sobreexpresión génica.

Por último, HEMBIO aportó una novedosa definición del fenotipo transcripcional, de miARN y epigenómico de células estrelladas hepáticas humanas inactivadas y activadas, así como nuevos sistemas de cultivo para mantener las células estrelladas humanas inactivadas in vivo.

¿Cuándo cree que se podría comenzar a comercializar este dispositivo?

El grupo del profesor Nahmias, de la Universidad Hebrea de Jerusalén, en colaboración con el Instituto Fraunhofer y Upcyte Technologies, han demostrado la capacidad de expandir los hepatocitos humanos y de preservar su función en un biorreactor microfluídico durante más de veintiocho días con medición continua de oxígeno. Esta tecnología electrónica de simulación del hígado predijo con exactitud los valores TC50 de acetaminofén, amiodarona, troglitazona y rotenona, una serie de toxinas incluidas en la lista «dorada» de compuestos SEURAT-1, con un R2 de 0,9 en la correlación in vitro-in vivo. La sensibilidad del dispositivo permitió la detección de un nuevo mecanismo de toxicidad del acetaminofén y aportó nueva información acerca del desarrollo del daño inducido por la troglitazona.

Se han presentado varias solicitudes de patentes provisionales del biorreactor, los métodos y los sensores. Algunos de los socios se están planteando crear una empresa en los dos próximos meses que ofrezca servicios de cribado para las industrias cosmética y farmacéutica. Además, el grupo de Verfaillie acaba de crear una plataforma de iPSC para cribados farmacológicos que espera que muy pronto se encuentre automatizada para así poder generar, diferenciar y utilizar grandes cantidades de líneas en cribados de alta productividad.

¿Es realista pensar que podría sustituir a las pruebas in vivo de aquí a pocos años?

Estamos convencidos de que los avances realizados en el marco del proyecto HEMIBIO contribuirán a la posibilidad de sustituir las pruebas con animales por pruebas in vitro, aun cuando sigan haciendo falta muchos estudios que aborden la correlación in vitro-in vivo para sustituir por completo los estudios con animales por biorreactores cargadas con células humanas in vitro.

¿Qué planes tiene antes de que finalice el proyecto? ¿Y después?

Varios socios del consorcio HEMIBIO (y otros grupos de SEURAT-1) participan en programas de becas locales de seguimiento (van Grunsven, van de Water, Verfaillie), así como en programas de seguimiento en el programa Horizonte 2020 de la Comisión Europea (Verfaillie, van de Water), y también colaboran de forma directa con empresas de cosméticos (Nahmias) en estudios relacionados con la creación de modelos de hígado in vitro para determinar la toxicidad. Estas iniciativas deberían terminar por hacer posible la sustitución de los estudios con animales por estudios in vitro con humanos utilizando orgánulos hepáticos compuestos en biorreactores microfluídicos. Por tanto, los avances conseguidos por el proyecto HEMIBIO tendrán continuidad en estas iniciativas posteriores.

Países

Bélgica

Proyectos conexos



ARCHIVED

HEMIBIO

HEPATIC MICROFLUIDIC BIOREACTOR

12 Junio 2017

PROYECTO

Este artículo figura en...

REVISTA RESEARCH*EU

¿Puede prescindir la ciencia de la experimentación con animales?

Última actualización: 30 Octubre 2015

Permalink: <https://cordis.europa.eu/article/id/118243-liversimulating-device-surpasses-animalbased-alternatives/es>

European Union, 2025