

Grupo de Investigación en Daño, Reparación e Ingeniería tisular en epitelios.
CIEMAT

Por y para la piel

Investigadores del CIEMAT desarrollan tratamientos para enfermedades dermatológicas y otras patologías a través del cultivo de piel modificada genéticamente



José Luis Jorcano Noval

Un trasplante de piel del tamaño de un omóplato aproximadamente podría suponer en el futuro la curación de enfermedades tan dispares como las úlceras crónicas, la diabetes 2, la hemofilia o la lipodistrofia. Con ese objetivo trabaja el grupo de investigación que dirige José Luis Jorcano Noval en el CIEMAT, persiguiendo por un lado, la curación de patologías propias de la piel, y por otro, el uso de esta misma como vehículo bioreactor para tratar otras enfermedades. Para ello, combinan técnicas de terapia génica, por las que manipulan los genes implicados en cada dolencia, con ingeniería tisular, por la que expansionan esa piel modificada genéticamente.

Patricia Serrano Antolín

Bajo el proyecto “Daño, Reparación e Ingeniería tisular en epitelios”, el grupo de Jorcano en el CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas) estudia el modelo “piel” desde diferentes aproximaciones: biología molecular, cultivos celulares, animales transgénicos, muestras de piel humana, ingeniería tisular y terapia génica; y desarrolla aplicaciones terapéuticas partiendo de los resultados de todos esos enfoques. “Hacemos todo el proceso, desde la investigación básica a la aplicación en pacientes”, comenta el experto.

La línea de investigación, que se ha diversificado en muchas otras, arrancó en la década de los 80 con el planteamiento básico de entender los procesos que controlan la proliferación, la diferenciación, la división y la muerte celular en la piel para comprender así cómo las alteraciones de estos procesos a nivel celular, molecular y genético dan lugar a enfermedades. Pero en un determinado momento, explica Jorcano, “nos dimos cuenta de que los resultados de la investigación podían tener una aplicación directa en humanos porque el mejor entendimiento de la piel nos permitía poner a punto terapias más adecuadas para curar determinadas patologías”. Y decidieron perseguir esa aplicación.

Para el investigador la piel es “un órgano muy importante y muy interesante como sistema experimental”. Con una superficie de 2 m², es el órgano más extenso del cuerpo humano, que nos separa del medio exterior de una forma compleja. Es decir, la piel hace de barrera contra los agentes agresivos para el organismo, pero al mismo tiempo permite la comunicación del organismo con su entorno. Y no sólo está implicada en esta función barrera, añade Jorcano, “según se profundiza en su estudio, se va descubriendo cada vez más que este órgano que es la piel juega un papel relevante en numerosas funciones vitales”.

Desde el punto de vista médico, su estudio es también “sumamente interesante”, pues es un tejido en el que hay mucha patología de la que se conoce poco, desde las enfermedades inflamatorias como la psoriasis o la dermatitis, a las úlceras

A medida que se avanza en la investigación, la piel se va revelando como un órgano implicado en numerosas funciones vitales

crónicas y los tumores de piel, que se dan en igual proporción que todo el resto de tumores juntos. “Históricamente se han estudiado muy poco los mecanismos moleculares de la piel, por lo que realmente tenemos poca información y poca armamentística terapéutica para combatir estas enfermedades”.

Además, la condición exterior de la piel la convierte en un “estupendo modelo de investigación”, muy accesible y fácil de observar. De hecho, añade el científico, cada vez un número más alto de grupos de investigación trabajan en piel e incluso grupos que basaban su trabajo en otros tejidos han pasado su planteamiento de investigación al tejido cutáneo “porque encuentran que es un órgano mucho más versátil para poder abordar sus estudios”.

Cultivar piel in vitro

El salto de la investigación básica a la aplicación tecnológica dado por el grupo de Jorcano vino motivado por los trabajos de un grupo estadounidense, que consiguió mantener en cultivo queratinocitos primarios (células de la epidermis) y expansionarlos a partir de una pequeña muestra de piel humana.

“Era un método revolucionario pues fueron los primeros en hacerlo, pero era bastante imperfecto”, ya que el tejido que se obtenía estaba muy lejos de parecerse a una piel natural con toda su complejidad. El resultado del cultivo de queratinocitos era un tejido similar a la epidermis, pero carecía de la matriz y la consistencia que la dermis aporta en la piel natural, por lo que era frágil y difícil de manejar a la hora de transplantar. “Casi de inmediato se empezó a reconocer que la existencia de una dermis era necesaria”.

El equipo de Jorcano decidió aplicar sus conocimientos en piel a la mejora de esa técnica, que han conseguido perfeccionar en gran medida con la creación in vitro de un tejido más complejo, con epidermis y dermis. A partir de una biopsia de uno o dos centímetros cuadrados, han desarrollado un método por el que generan, en dos o tres semanas dos metros cuadrados de piel (prácticamente la superficie total de piel de un adulto). La muestra se cultiva en suero. La matriz dérmica se forma a partir de plasma coagulado del propio paciente, que se polimeriza y se solidifica. Cuando está en proceso de solidificación, se introducen los fibroblastos que conformarán la dermis, y en la superficie se siembran los queratinocitos, que darán lugar a la epidermis. “Generamos algo muchísimo más parecido a una piel humana, con todos sus compartimentos”. El resultado es un tejido más resistente y con menos problemas de coloración, gracias a la posibilidad de incluir melancitos, si fueran necesarios.

El método desarrollado por el laboratorio del CIEMAT ha comenzado a aplicarse experimentalmente al trasplante de piel en grandes quemados, en colaboración con el Centro de Transfusiones de la Cruz Roja en Oviedo y el Hospital de Getafe, entre otros. El investigador comenta satisfecho que ya se ha transplantado equivalente cutáneo creado con esta técnica a 42 pacientes con quemaduras graves, y que hasta el momento, en todos ha resultado exitoso, con unos porcentajes de entre el 20 y el 90 % de toma. Al ser piel cultivada a partir de células del propio paciente se logra evitar el rechazo del implante. Pero Jorcano también añade que hay que seguir mejorándolo, principalmente en el aspecto estético y en la creación todavía no conseguida de los apéndices de la piel, el pelo y las glándulas.

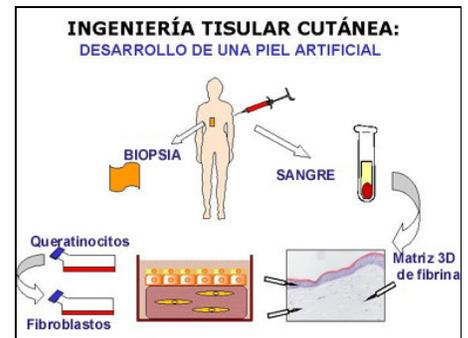


Ilustración esquemática sobre el método de creación del equivalente cutáneo desarrollado por el equipo de Jorcano

Un trasplante de un 5 a un 10% de piel modificada genéticamente produce los niveles de moléculas suficientes como para eliminar una enfermedad

Otra importante aplicación de esta técnica se encuentra en el tratamiento de las úlceras crónicas. En este caso, el trasplante “no toma, no prende, sino que funciona a forma de apósito productor de una serie de factores que lo que hacen es inducir a que la propia piel del paciente se regenere”. La piel que se cultiva in vitro para las úlceras crónicas no es como la de los trasplantes para quemados, una expansión de su propia piel. Para ese tipo de trasplantes se necesita que la muestra proceda de la propia piel del paciente (trasplante autólogo) porque el tejido que se le va a transplantar “tiene que permanecer durante el resto de sus días”, mientras que para las úlceras crónicas lo que se expansiona es piel de donante, generalmente de niños ya que es una piel muy activa. El equivalente cutáneo se le transplantará al enfermo sobre la úlcera, pero no será asimilado por el organismo como algo propio, sino que actuará “como una especie de bomba haciendo que la piel comience a regenerarse cerrando esa herida que antes no era capaz de cicatrizar por sí sola”.

También se están transplantando injertos creados a partir de la propia piel del paciente a afectados por nevus gigantes. Y es que este método, que ya está patentado, “tiene muchas aplicaciones porque sirve para curar heridas”, ya sean quemaduras, úlceras crónicas o las resultantes de la extirpación de un nevus gigante.

Sumando terapia génica

Una vez comprobada la eficacia de la técnica, tanto a través de experimentación en animales como en pacientes humanos, el equipo de Jorcano ha puesto en marcha otras líneas de investigación dirigidas a obtener aún más provecho del método. Así, han comenzado a aplicar técnicas de terapia génica para modificar células de la piel antes de expandirla, para obtener mediante cultivo no sólo un equivalente cutáneo de la piel del paciente, sino un tejido transplantable corregido o modificado genéticamente de tal manera que pueda aplicarse a la cura de enfermedades.

Las patologías hacia las que se enfoca la aplicación se engloban en dos grupos: las propias de la piel y aquellas producidas por la falta o exceso de un compuesto en el torrente sanguíneo.

Sobre el primer grupo, el equipo de José Luis Jorcano ha centrado su actividad en la investigación de un grupo de patologías hereditarias conocidas como genodermatosis, en las que a consecuencia de un defecto genético, el organismo produce piel excesivamente débil, que se fragmenta en distintos sitios. Existen numerosas variantes de la enfermedad, según el gen que esté alterado, y así también distintos síntomas y gravedades, pues dependiendo de donde se exprese el gen o genes defectuosos, se producirán desde ampollas hasta levantamientos de grandes fragmentos de piel o incluso pérdida total de la misma.

El grupo del CIEMAT ha logrado modificar el gen del colágeno 7, que actúa a modo de anclaje entre la dermis y la epidermis, y cuya alteración está implicada en la epidermolisis ampollosa distrófica. “Hemos demostrado que podemos corregir los efectos del gen defectuoso al poner una versión correcta”. La manipulación genética se realiza in vitro sobre la piel expansionada del paciente, de forma que cuando se genere el equivalente que se va a transplantar, esté ya corregido el defecto del gen

del colágeno 7.

Por otro lado, con las enfermedades sistémicas no propias de la piel, “de lo que se trata es de hacer que la piel funcione como un bioreactor”, es decir, que produzca moléculas que pasen al torrente sanguíneo a través del cual se puede tratar una enfermedad.

El investigador usa el ejemplo de la hemofilia, aunque su grupo no trabaje en esa enfermedad, para explicar cómo funciona. Los factores de coagulación de la sangre normalmente se producen en el hígado, “pero lo que a la larga importa es la concentración de éstos en la sangre, sin importar de donde vengan”. Esta enfermedad hereditaria se produce debido a alteraciones en los genes que controlan la fabricación de dos tipos de estos factores coagulantes, que provocan que se produzcan en menor medida y que por lo tanto, la concentración en sangre sea menor de la necesaria.

“Nuestra idea es usar la piel transplantada como vehículo de introducción de esa molécula que el paciente necesita”, en el caso de la hemofilia, de esos factores de coagulación escasos. Es decir, se modifica la piel genéticamente para que produzca lo que el organismo hace defectuosamente. Después, una vez comprobado in vitro que produce niveles de ese factor, proteína o molécula potencialmente terapéuticos, se transplantaría al paciente. Con un implante de aproximadamente un 5 o un 10% de la superficie corporal del enfermo, típicamente un omóplato, esa piel modificada generaría los niveles suficientes de moléculas como para eliminar la enfermedad.

En este terreno, el grupo de José Luis Jorcano trabaja con enfermedades relacionadas con la obesidad porque experimenta con una molécula llamada leptina (hormona producida por las células grasas), que tiene que ver con el apetito, la ingesta y la diabetes tipo 2. Han conseguido buenos resultados en sistemas de experimentación. “Trabajamos en ratones a los que les trasplantamos piel humana manipulada genéticamente para que produzca leptina”. Se trata de ratones obesos, porque carecen de esta molécula, e inmunodeficientes, para que no rechacen el trasplante de piel humana. Tres semanas después del trasplante el peso del roedor se estabilizó, explica el especialista.

Sin embargo, en su aplicación en seres humanos, la modificación de la piel para que produzca leptina no se enfocaría al tratamiento de la obesidad, pues no está tan clara su relación en la mayoría de los casos, pero sí a la cura de enfermedades directamente afectadas por esta sustancia como la lipostrofia (carencia de grasa corporal) o la diabetes tipo 2.

Así, resume Jorcano, “el grupo tiene en cartera” dos ensayos clínicos. Uno sobre las técnicas para tratar enfermedades propias de la piel, y otro, para patologías no de la piel, sino sistémicas. De resultar exitosas este tipo de técnicas que combinan la terapia génica con la ingeniería tisular, muchas otras enfermedades serían susceptibles de ser tratadas a través de la piel. Esto puede ser *tan sólo* el principio. Un prometedor principio cuyo siguiente paso “o desafío” para el equipo del CIEMAT está en la mejora y perfeccionamiento del tejido generado in vitro, esto es, “hacer que sea cada vez más parecido a la piel y que su manipulación genética favorezca a la curación de más enfermedades”.

FICHA TÉCNICA

Grupo de Investigación en Daño, Reparación e Ingeniería tisular en epitelios.

Centro: Departamento de Impacto Ambiental de la Energía. Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas

Coordinador: José Luis Jorcano Noval

Dirección: Avda. Complutense, 22
28040 (Madrid)

Teléfono: 91 346 65 98

Fax: 91 346 60 05

Email: jl.jorcano@ciemat.es

Página web del grupo: <http://www.ciemat.es/proyectos/pdiaebiologia.html#APDG>

Líneas de investigación: Estudio de los mecanismos moleculares y celulares implicados en la generación y progresión de tumores debidos a la acción de los productos agresores externos; Ingeniería tisular de piel; Modelos experimentales y estrategias de terapia génica para enfermedades de la piel y otras enfermedades.