

### *Biografía de Juan Carlos Izpisúa Belmonte*



Bioquímico e investigador, experto en biología del desarrollo, es profesor de investigación y ejerce la cátedra Roger Guillemin en el Laboratorio de Expresión Génica del Instituto Salk de California (EEUU).

Nació en Hellín (Albacete), en 1960.

Se licenció en Farmacia por la Universidad de Valencia y se doctoró en Bioquímica y Farmacia por las universidades de Bolonia (Italia) y Valencia. A continuación, completó su formación en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular, en Heidelberg (Alemania) y en la Universidad de California, en Los Angeles (Estados Unidos).

En 1993 se incorporó como profesor al Instituto Salk de San Diego (California, EEUU), donde luego pasó a dirigir uno de los equipos de investigación de más alto prestigio en el campo de la biología del desarrollo.

En el año 2000 recibió una oferta para regresar a España y dirigir el futuro Instituto de Biología del Desarrollo del Parque Científico de Barcelona (PCB), con cuyos responsables firmó un preacuerdo en octubre de ese año. Sin embargo, en septiembre de 2001 declinó la oferta del PCB y aceptó otra del Instituto Salk para dirigir un programa de investigación con células madre embrionarias.

Meses antes, en marzo de 2001, Izpisúa y su equipo habían dado a conocer sus descubrimientos sobre el mecanismo genético básico que dispara el desarrollo de las extremidades y de algunos órganos en los vertebrados, seres humanos incluidos. Un mecanismo que, por ejemplo, permite a las lagartijas regenerar extremidades amputadas o que hace posible que algunas salamandras como el ajolote mexicano regeneren trozos de órganos como el corazón.

En noviembre de 2003 el Ministerio de Sanidad español le fichó como asesor para la puesta en marcha del banco nacional de material celular, dependiente del futuro Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa y encargado de coordinar los cultivos de células madre en España; y dos meses después, el Gobierno español firmó un convenio de colaboración con el Instituto Salk que, incluía, entre otros aspectos, la formación de científicos españoles en técnicas de investigación con células madre.

En 2004 se le relacionó con la puesta en marcha en Euskadi de un laboratorio para investigar con células madre. Sin embargo, en julio de ese año, el presidente de la Generalitat de Cataluña, Pasqual Maragall, suscribió un acuerdo con la ministra de Sanidad, Elena Salgado para la constitución del Centro de Investigación de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB), y anunció el nombramiento de Izpisúa como director del mismo.

En marzo de 2005, presentó la primera pieza del CMRB, el Banco de Células Madre, que comenzó a funcionar en mayo, bajo la dirección de la bióloga Anna Veiga.

Una de las primeras líneas de investigación que abordó el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona fue la encaminada a convertir células madre embrionarias en células capaces de regenerar el corazón.

Bajo su dirección, el CMRB ha investigado también la regeneración interna de los órganos, algo en lo que él lleva años trabajando en Estados Unidos.

En mayo de 2005, publicó un estudio, realizado con su equipo del Instituto Salk y basado en experimentos con peces cebra, que demuestra la relación de la vitamina A en la simetría exterior de los vertebrados.

También en 2005, el Ministerio de Sanidad español autorizó un proyecto de investigación con células madre embrionarias dirigido por Izpisúa y Anna Veiga y encaminado a la obtención de nuevas líneas celulares.

En 2009, científicos españoles dirigidos por él desarrollaron una nueva técnica para generar células madre embrionarias a partir de la piel de un individuo adulto y sin riesgo de tumores.

Ese mismo año también codirigió con otros tres científicos españoles una investigación que permitió convertir células de la piel de personas con Anemia de Fanconi en células embrionarias libres de esa enfermedad.

En febrero de 2011, al frente de un grupo de científicos de EEUU y España, desarrolló un modelo de investigación sobre el envejecimiento humano tras rejuvenecer el núcleo de las células de enfermos con un síndrome muy raro de envejecimiento precoz (el síndrome Hutchinson-Gilford).

En noviembre de 2013 investigadores del CMRB, del Salk Institute de California y del Hospital Clínic de Barcelona, lograron crear, por primera vez, minirriñones humanos a partir de células madre, un trabajo que fue considerado uno de los diez hitos científicos de 2013 por la revista "Science".

El 13 de enero de 2014, presentó su dimisión como director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB). Fue sustituido en el cargo por Ángel Raya.

En su laboratorio del Instituto Salk, ha desarrollado una técnica pionera para "fabricar" órganos en animales. Lo ha conseguido en experimentos con ratas y ratones y pretende hacerlo en cerdos. Su objetivo es generar órganos humanos (hígados, riñones, corazones,...) en el organismo de un cerdo, para trasplantarlos después a enfermos que los necesiten.

Juan Carlos Izpisúa está considerado uno de los científicos más relevantes a nivel mundial en biología del desarrollo y medicina regenerativa. Buena parte de sus investigaciones versan sobre la regeneración natural de órganos y tejidos y es reconocido internacionalmente como el descubridor del mecanismo -basado en la vitamina A- que determina que el exterior del cuerpo en los vertebrados sea simétrico y la distribución de los órganos internos, asimétrica.

Es autor de alrededor de 200 artículos científicos y ha sido galardonado por los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos con el premio Bill Clinton al mejor investigador en su campo, y por los Institutos Nacionales de Ciencia con el premio a la Creatividad Científica.

En 2006 recibió la Medalla de Oro de Castilla-La Mancha.

### Logros en medicina regenerativa

A finales de 2013, el equipo liderado por Juan Carlos Izpisúa creó por primera vez miniriñones humanos, unas estructuras renales tridimensionales en cultivo utilizando células madre humanas.

Se trata de un avance que puede facilitar el estudio de las enfermedades renales, descubrir nuevos fármacos y contribuir a la aplicación de terapias basadas en el uso de células madre. Hasta ese momento, los científicos habían tenido poco éxito en convertir células madre a células del riñón, un obstáculo que acabaron por salvar.

Previamente el equipo del CMRB descubrió un nuevo método que facilita el proceso de obtención de células madre a partir de células adultas humanas y por primera vez consiguieron reemplazar un gen que se creía imposible de sustituir. Esta técnica tiene potencial para trasladarse a la práctica clínica.

Según explicaba el propio centro, existen dos tipos de células madre pluripotentes: las células madre embrionarias, que son células inmaduras que nunca se han diferenciado a un tipo celular específico, y las células madre de pluripotencia inducida (iPS, de sus siglas en inglés), que son células adultas a las que se les ha reprogramado su reloj biológico para volver a un estado indiferenciado.

Las células IPS ofrecen dos ventajas: se pueden crear a partir de células del mismo paciente y evitar así el rechazo inmunológico, y no implican la destrucción de embriones sobrantes de tratamientos de fecundación in vitro. Hasta ese momento, las células IPS se producían con una fórmula muy estricta que no permitía ninguna variación, mecanismo que se puede modificar gracias al descubrimiento del equipo de Izpisúa.

### Otras iniciativas

No obstante, los intentos por lograr órganos de laboratorio no han terminado. Uno de ellos es el que dirige la investigadora Doris Taylor, directora del departamento de Investigación en Medicina Regenerativa del Instituto del Corazón de Texas (EEUU), en colaboración con el Hospital Gregorio Marañón y la Organización Nacional de Trasplantes, con el que pretenden realizar órganos fuera del cuerpo.

«Estamos a punto de publicar los resultados sobre este proyecto», señala Francisco Fernández-Avilés, uno de los principales investigadores españoles de esta investigación y jefe del Servicio de Cardiología del hospital madrileño. Este ensayo, que nació a finales de 2010 y que tiene una duración de cuatro años, consiste en utilizar el esqueleto de órganos como el corazón, procedente de un donante cadáver al que le eliminan todas las células y se vuelve a repoblar con células madre adultas de un paciente. «Nuestro trabajo es usar células madre de la médula ósea, de la grasa y del propio corazón para que sean éstas las que vistan de nuevo el corazón, un órgano muy complejo porque está formado por muchos tipos celulares como las musculares o cardiomiocitos (las más conocidas), las que forman los vasos, las responsables de los tejidos de conducción y las que dan soporte».

A través de un biorreactor, una máquina que mantiene un ambiente, simulan la situación del cuerpo humano, «hasta cierto punto, claro, y siempre con mucha imperfección». Cuando esté superada esta etapa, «habrá que ir a un modelo de animal grande, que seguramente será el cerdo, para ver si realmente el órgano creado funciona al trasplantarlo», explica este cardiólogo. El fin último de su equipo es lograr un banco de órganos o matrices para quien los necesite. Actualmente, en España hay 5.500 personas en lista de espera, de las que entre el 4% y el 6% muere antes de encontrar un donante, según cifras de la ONT. Se estima que en el mundo un millón de personas podría estar a la espera de un trasplante.

Este equipo no es el único involucrado en la creación de órganos en el laboratorio. Uno de los principales impulsores de esta estrategia es Anthony Atala, del Instituto de Medicina Regenerativa de la Universidad Wake Forest (Winston-Salem, Estados Unidos), y que ha logrado desarrollar múltiples tejidos a través de diferentes estrategias como el cultivo celular o el de las impresoras en 3D. De esta manera, ha desarrollado vejiga, tráquea, tejido para piel y riñones, aunque estos últimos no son funcionales.

La dificultad de recrear el ambiente del cuerpo humano por un lado o el ir más allá de estructuras sencillas, como las creadas por Atala, hace que otros grupos busquen soluciones alternativas para órganos complejos, como la mencionada de Izpisúa o la que han puesto en marcha en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

El equipo que dirige Manuel Serrano, director del programa de Oncología molecular del CNIO, publicó hace unos meses en *Nature* la que puede ser una opción futura a la creación de órganos en el laboratorio. «Nosotros estamos ahora centrados en entender la regeneración celular usando los factores de reprogramación de Yamanaka directamente dentro del organismo. Es una incógnita, nadie sabe cuánto se podría mejorar la regeneración natural de los tejidos y órganos en mamíferos. Cuando se entienda, se podrá manipular in situ y reactivar el proceso para favorecer la regeneración. Pero aún estamos lejos de eso», afirma. Serrano considera que las noticias más inmediatas que dará la aplicación de la terapia celular en humanos vendrán de ensayos como el aprobado en Japón. «Algunos tipos de trasplantes celulares (con células creadas in vitro a partir de las técnicas de reprogramación) tendrán éxito, por ejemplo en el caso de la degeneración macular, o en enfermedades hepáticas donde el trasplante de células parece más efectivo».

En cuanto a los posibles recelos éticos que podrían generarse con trabajos como el ideado por Izpisúa, el investigador del CNIO señala que, sin conocer a fondo este trabajo, «el intentar regenerar tejidos y órganos dentro del cuerpo no me parece que plantee ningún problema ético. Hoy en día las células pluripotentes se obtienen de una manera que no conlleva ningún problema ético, pues no se usan óvulos ni se generan embriones».

De la misma opinión es Carlos López Otín, catedrático de Biología Molecular de la Universidad de Oviedo, «si se transmite la información adecuadamente, la reprogramación celular no plantea ninguna barrera ética seria. Las formas de tratar se están sofisticando porque los problemas son complejos. Esta técnica no presenta tantas cuestiones éticas como podría tener por ejemplo la transferencia nuclear [más conocida por clonación terapéutica]».

Este investigador señala que junto con la reprogramación ideada por Yamanaka, la secuenciación completa de genomas del cáncer o de enfermedades hereditarias, en la que su grupo ha logrado descubrimientos muy destacables sobre leucemia y melanoma, constituyen los grandes avances en biomedicina de los últimos años. En cuanto a su aplicación clínica, «aunque todo va más lento de lo que nos parece, esta tecnología creada es transformadora. Porque ahora se empiezan a descubrir las causas genéticas de las enfermedades, lo que implica consejos a los pacientes sobre medidas preventivas».