



AGENDA

ACTIVIDADES

■ **'Derechos sociales, ciudadanía y covid-19'** Cuarta videoconferencia del ciclo 'Retos para el futuro' organizado por Ibercaja. Intervendrán Ángel Dolado Pérez, justicia de Aragón; Tomás Quintana López, procurador del Común de Castilla-León; y M<sup>a</sup> Dolores Fernández Galiño, valedora do Pobo de Galicia. Jueves 18 de junio, a las 12.00. Acceso desde el siguiente enlace: [www.youtube.com/watch?v=t\\_qvub-q\\_pU&feature=youtu.be](http://www.youtube.com/watch?v=t_qvub-q_pU&feature=youtu.be).

■ **Museo de Ciencias Naturales** Ya está abierto de nuevo el Museo de Ciencias Naturales del Paraninfo de la Universidad de Zaragoza (plaza de Paraiso). El horario de visita es de 11.00 a 14.00 de lunes a viernes, siempre mediante cita previa a través del correo electrónico [museonat@unizar.es](mailto:museonat@unizar.es). Más información en la web [cultura.unizar.es](http://cultura.unizar.es) y en redes socia-

les. Facebook: @culturauz. Twitter: @culturauz. Instagram: @culturauz.

#PARANINFOENCASA

■ **#MinasOlvidadasdeAragon** Últimas novedades de este proyecto de ciencia ciudadana. Esta semana, el jueves, las minas de Teruel.

■ **#FossilFriday** El #MCNUZ se une a esta iniciativa hablando de los osos cavernarios de Tella.

NO TE LO PIERDAS

■ **Dinópolis abre sus puertas el lunes 6 de julio** Destacan las novedades preparadas para este año, como dos nuevas atracciones, 'Torresaurio' y 'Dinobici', que se incorporan a la zona temática denominada Sauriopark. Además, por primera vez se expondrá al público de una tortuga emblemática: *Aragochersis lignitesta* ('la tortuga terrestre de Aragón'), en su museo paleontológico.

INVESTIGACIÓN FRENTE A LA COVID-19

IN VITRO EN 3D > ORGANOIDES DE PULMÓN PARA PROBAR FÁRMACOS

No tienen forma ni tamaño de pulmón, pero estos organoides humanos se acercan a lo que es el pulmón de un paciente de covid-19. Con ellos se estudiará la respuesta ante centenares de fármacos en el marco de un proyecto que financia el Gobierno de Aragón

**MICROSCÓPICOS** El pulmón es uno de los órganos más grandes del cuerpo, pero este modelo 3D es algo microscópico, un organoide humano de pulmón. Con él se van a probar más de mil medicamentos contra la covid-19. Toda la biblioteca de fármacos, unos 1.500, aprobados por la FDA, la Agencia Norteamericana del Medicamento y la Alimentación, y ya conocidos frente a otras enfermedades. El proyecto que ahora financia el Gobierno de Aragón está liderado por Pedro Baptista, investigador Araid en el Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón).

«Muchos investigadores de todo el mundo están ahora mismo haciendo estos cribados de fármacos, con esta misma biblioteca, pero habitualmente están usando células Vero, que son células de mono; y, en una línea celular en 2D, aunque puedas ver si

**POR PRIMERA VEZ, ESTOS MODELOS HUMANOS TENDRÁN CÉLULAS INMUNITARIAS ADEMÁS DE CÉLULAS PULMONARES**

un fármaco inhibe la replicación del virus, hay otras cosas que no ves», explica. Pero un organoide no es un puñado de células en una placa de Petri, «es algo más complejo y tienes más probabilidades de obtener una respuesta más fiel y cercana a lo que verías en un paciente humano».

Un organoide es un conjunto de células de pulmón «que tienen un poco de un pulmón humano.



De izquierda a derecha, Pedro Baptista, Ainhoa Lucía, Rosa Bolea y Natalia Sánchez. GUILLERMO MESTRE

CÉLULAS DE DONANTES ONCOLÓGICOS SEMBRADAS EN UN GEL

Pacientes oncológicos que pasan por el quirófano también están contribuyendo a la investigación frente a la covid-19. Firman su consentimiento para que algunas células de su pulmón, las del tejido de margen, sano, alrededor del tumor que les extirpan, sean utilizadas en el proyecto titulado 'Detección de la biblioteca de medicamentos aprobados por la FDA utilizando un modelo de pulmón 3D infectado por SARS-COV-2'. Son el punto de partida para crear ese modelo de pulmón en 3D.

En marzo, «al ver lo que pasaba y desde casa», todo el equipo involucrado en este proyecto «empezamos a pensar en esto», recuerda Pedro Baptista. A finales de ese mes, «pedí que comenzaran a recoger tejidos de estos donantes», un valioso material que llega a esta investigación gracias a la colaboración de los doctores Marín, neumólogo, y García Tirado, cirujano torácico, del Hospital Universitario Miguel Servet. Una vez que fue aprobado por el Comité de Ética, «en mayo empezamos a experimentar que la técnica de creación de organoides de pulmón en ratones es trasladable a humano».

A partir del tejido donado, se aíslan las células de pulmón. Para ello «tenemos que digerir el tejido con enzimas, de forma que queden solo las células que luego cultivaremos para formar el organoide de pulmón». Esto se realiza «en un ambiente tridimensional, un gel donde siembras las células y se genera el organoide». No tiene forma ni tamaño de pulmón. «Son como pequeños alvéolos metidos en gel, como pelotitas de entre 100 y 200 micrómetros que van creciendo día a día», precisa.

Hacer un organoide no lleva mucho tiempo. «En aislar las células de paciente y expandirlas para tener células suficientes para empezar a trabajar se tardan dos o tres semanas». Gracias a la capacidad de este grupo para expandir las células de

pulmón, uno de sus puntos fuertes, a partir de un solo donante se pueden generar millones de células.

Procedentes del mismo tejido del donante, se añadirán al organoide células inmunitarias: macrófagos y células NK ('natural killers' o asesinas naturales). El modelo de pulmón en 3D estará listo entonces para convertirse en un modelo de pulmón de paciente de covid-19, una vez infectado con SARS-CoV-2. La prueba de concepto de la infección de los organoides se hará con el equipo de Isabel Sola y Luis Enjuanes, en el Centro Nacional de Biotecnología (CSIC).

Cada organoide, multiplicado y colocado en placas de 384 pocillos, será expuesto a centenares de fármacos durante dos o tres días, sometido a un cribado de alto rendimiento que, aunando tecnología y automatización, permitirá sacar conclusiones.

Pero no solo es interesante probar fármaco a fármaco, sino combinarlos, pues Baptista considera que «cada vez hay más gente defendiendo que la forma de tratar la covid vendrá de una combinación de fármacos, como pasa con el sida, para evitar que el virus genere resistencias a un único medicamento». Para abordar soluciones de este tipo habría que retestar los organoides de nuevo con el mismo sistema, algo que podría hacerse en una segunda fase del proyecto pero que escapa a las posibilidades de este primer año de trabajo.

Los investigadores que reúne este proyecto, Baptista, Ramón y Bolea, sueñan con la creación de «una plataforma de cribado para enfermedades emergentes, no solo para covid», lista para actuar rápidamente y ver qué fármacos funcionan ante cualquier otro agente infeccioso que pueda irrumpir en escena en el futuro.

No su complejidad ni su estructura, pero sí algunas de sus características». Pero este proyecto contempla un 'ingrediente' más que lo hace «bastante único, pues no se ha hecho antes en el mundo». Además de células epiteliales de pulmón, estos organoides tendrán células inmunitarias, procedentes del mismo donante. «Es muy novedoso y nos permitirá ver no solo qué fármacos inhiben la replicación del virus, sino también si modulan el sistema inmunitario» y evitan que se produzca esa activación demasiado agresiva de las defensas que tantos disgustos están dando en los casos más graves.

**DE RATÓN A HUMANO** Trasladan ahora a humanos una tecnología para crear organoides de pulmón que, en durante tres años, ha desarrollado en ratones transgénicos Natalia Sánchez, investigadora asociada del grupo de investigación en Patología Digestiva del IIS Aragón, en el marco de un proyecto europeo. Con suave acento portugués, Baptista dice que «es 'animador' ver que funciona. Ahora lo estamos caracterizando».

Con esta tecnología a punto en ratón, dispuesta al reto de trasladarla a humano, Baptista y Sánchez han unido fuerzas con Santiago Ramón, del grupo de Genética de Micobacterias de la Universidad de Zaragoza, y Rosa Bolea, catedrática de Unizar e investigadora del Centro de Encefalopatías y Enfermedades Transmisibles. En el laboratorio de nivel de seguridad P3 de este centro se infectarán con SARS-Cov-2 los organoides, antes de someterlos al cribado con los fármacos.

La idea final es poder generar organoides humanos diversos: «De ancianos, de jóvenes, de hombres, de mujeres, de condiciones de salud particulares...», a partir de donantes distintos», para estudiar la respuesta a los fármacos de distintas tipologías de pacientes. Pero esto será en una segunda fase. De momento, comenzarán los primeros cribados con el modelo humano, tanto con fármacos que previenen la infección por SARS-CoV-2 como con los que la tratan.

MARÍA PILAR PERLA MATEO