



EL MUNDO

LUNES 22 DE JUNIO DE 2015.
AÑO XXV. NÚMERO: 9313.
EDICIÓN MADRID.
PRECIO: 1,40 €

• La incompetencia es tanto más dañina cuanto mayor sea el poder del incompetente (Francisco Ayala) •

Otegi podrá ser candidato porque su inhabilitación es imprecisa

La condena no concretó la prohibición, que expiraba en 2021 ▶ La tesis de la Fiscalía también favorece a Permach, Landa y Etxeberria

Carmena activa los referéndums ciudadanos y vinculantes para 'gobernar juntos'

Si la propuesta de un vecino tiene el apoyo de un 1% del censo, habrá consulta **PÁGINA 31**

MANUEL MARRACO
FERNANDO LÁZARO MADRID

Arnaldo Otegi podrá ser candidato a *lehendakari* en las elecciones previstas para el año que viene pese a la condena de inhabilitación impuesta por intentar reconstruir Batasuna. Conforme a la interpretación que acaba de hacer la Fiscalía General del Estado sobre las condenas a inhabilitación especial, la impuesta al dirigente *abertzale* por el caso *Bateragune* no puede ejecutarse, lo que implica que no tendrá obstáculos para encabezar una lista electoral cuando salga de prisión.

Lo único que a día de hoy impide a Otegi ser candidato es que sigue preso. Y eso a pesar de que, tras la confirmación en 2012 por parte del Tribunal Supremo de la condena a seis años y seis meses de prisión y otros tantos de inhabilitación, el dirigente *abertzale* no habría podido ejercer cargo público hasta 2021.

SIGUE EN PÁGINA 8
EDITORIAL EN PÁGINA 3



Sánchez y su esposa, Begoña Gómez, tras ser designado, ayer, candidato a la Presidencia del Gobierno. JAVIER BARBANCHO

Una bandera de España para conjurar el miedo

Pedro Sánchez escenifica una imagen de moderación como respuesta a Rajoy

LUCÍA MÉNDEZ
MADRID



La mañana de domingo se presentaba propicia para un bautizo, una comunión, una boda o un acto de proclamación. La proclamación como candidato a la Presidencia del Gobierno de Pedro

Sánchez, un hombre de fortuna. Fortuna, esa dama caprichosa que, según Maquiavelo, ha de ser cortejada y conquistada. Sánchez ha hecho las dos cosas.

«La política real no es una ciencia, sino más bien el intento incesante de unos avispados por adaptarse a los acontecimientos que For-

tuna va situando en su camino». La enseñanza del autor de *El Príncipe* parece hecha a medida para el líder del PSOE. La Fortuna puso en su camino la Secretaría General y la misma dama ha puesto en sus manos la candidatura a la Presidencia del Gobierno.

SIGUE EN PÁGINA 5
EDITORIAL EN PÁGINA 3

EM2 / CIENCIA

Cerdos para fabricar órganos humanos

▶ El científico Izpisúa experimenta para que los cochinos desarrollen córneas, páncreas, riñones... y poder trasplantarlos

▶ El trabajo con células reformuladas tiene lugar en Murcia bajo el paraguas de la Universidad Católica

POR ÁNGELES LÓPEZ



Izpisúa, en una granja murciana. A.H.

El vino sólo se disfruta con moderación

WINE MODERATION

RAMÓN BILBAO
RESERVA 2010

EL VIAJE COMIENZA AQUÍ

www.bodegasramonbilbao.es

Accionistas de JAZZTEL
solo quedan 2 días!

13€ en metálico por cada acción

Solo hasta el 24 de junio

Folleto de la OPA autorizado por la CNMV y disponible en su web www.cnmv.es

900 838 454
www.opaorangejazztel.com





ANTONIO HEREDIA

En una granja de Murcia se encuentran

los animales con los que el científico español Juan Carlos Izpisúa está experimentando para desarrollar en su interior órganos humanos listos para trasplante. EL MUNDO ha visitado las instalaciones donde esta línea de investigación pionera a nivel mundial está dando sus primeros pasos. **POR ÁNGELES LÓPEZ**

LOS CERDOS QUE FABRICARÁN ÓRGANOS HUMANOS

Son cerdos comunes, de granja, de los que solemos nutrirnos habitualmente. Pero en los últimos meses decenas de científicos están pendientes de ellos. Porque, si todo sale bien, serán los protagonistas de un procedimiento revolucionario que busca desarrollar órganos humanos en su interior. Desde Murcia, estos animales están poniendo números a una investigación que dirige el español Juan Carlos Izpisúa en California. Primero el páncreas, después los riñones, más tarde el cartílago y la córnea... Son los primeros órganos y tejidos que están intentando eliminar en el cuerpo porcino para posteriormente fabricarlos en su interior con células humanas. No es ciencia ficción, está empezando ahora y España puede ser el país donde esta técnica pionera dé sus primeros frutos, algo para lo que, eso sí, falta todavía tiempo.

Desde hace siglos, el cerdo ha sido objeto de análisis con fines médicos. Ya sobre el año 1150, Cofón el Joven escribió *Anatomía Porci*, manual utilizado por los alumnos de medicina para estudiar anatomía. Porque el interior porcino y el humano tienen paralelismos. La distribución de la sangre por la arteria coronaria es casi idéntica entre cerdos y hombres, la piel tiene una estructura similar, el desarrollo embrionario durante los primeros meses es muy parecido... La genética entre estos animales y los humanos también tiene muchos puntos en común, tal y como se puso de manifiesto en 2012 con la primera secuenciación del genoma de una especie porcina.

De hecho, son muchas las aplicaciones médicas que se han generado gracias al cerdo. Antes de su desarrollo sintético, la insulina se obtenía del páncreas porcino para el tratamiento de las personas diabéticas, lo mismo ocurría con la heparina (anticoagulante), generada en su mucosa intestinal, o con el surfactante, que del pulmón animal pasaba al cuerpo todavía sin desarrollar de los bebés prematuros para tratar su inmadurez pulmonar. Quizás el uso más conocido es el de las válvulas cardíacas porcinas, que desde hace décadas se vienen utilizando en cardiología como una alternativa más.

A las similitudes anatómicas se une otra ventaja para el uso del cerdo en esta investigación en lugar de otra especie animal con mayor similitud genética como los primates: su ciclo reproductivo. La gestación de la cerda dura 114 días, es decir, tres meses, tres semanas y tres días. Estos aspectos y la parte ética han sido clave para que el grupo liderado por Izpisúa se haya decantado por este animal, tal y como explica en Murcia a EL MUNDO. «Utilizar primates genera problemas, uno de tipo práctico y otro de tipo ético. Un primate tiene una cría y un cerdo tiene 10, 12 o 15 que se pueden estudiar simultáneamente. Y además, es muy importante que esta investigación sirva para ayudar a todas las personas, independientemente de su componente ético. Confío y espero que el cerdo genere muchos menos problemas y

A lo largo de la Historia el cerdo ha sido utilizado para muchas aplicaciones médicas, desde el uso de válvulas cardíacas porcinas hasta la obtención de insulina

muchas menos preguntas morales y éticas que el primate».

Los animales que este grupo utiliza para su investigación no tienen nada de especial, su aspecto, olor y tamaño es el que estamos acostumbrados a ver, aunque quizás no tan de cerca. EL MUNDO ha visitado las instalaciones donde se desarrolla la técnica que quiere utilizarlos a modo de incubadora para órganos humanos.

Quien realiza todo este procedimiento en la granja y el laboratorio es el Grupo de Investigación de Reproducción Animal dirigido por Emilio Martínez García, catedrático de Medicina y Cirugía animal de la Universidad de Murcia, junto con investigadores de la Universidad Católica San Antonio de Murcia. «Hasta ahora hemos utilizado 30 cerdas donantes y siete receptoras y el próximo día 25 emplearemos a otras 19», señala este experto.

En una intensa jornada, llena de olores, nervios y precisión estos investigadores extraen, editan e implantan *mini embriones* porcinos. «Empezamos a primera hora de la mañana con la inseminación de las cerdas a las que se sacrifica unas horas después para extraerles su contenido uterino, que es enviado al laboratorio donde se identifican todos los cigotos y se editan uno a uno», explica Llanos Martínez, veterinaria y profesora investigadora de la UCAM.

«Es importante

que esta investigación sirva para ayudar a todas las personas, independientemente de su componente ético», insiste el investigador Juan Carlos Izpisúa

La edición del ADN de los cigotos (embriones de una célula) se basa en el sistema desarrollado por las bioquímicas Charpentier y Doudna, recientemente galardonadas con el Premio Princesa de Asturias 2015 de Investigación Científica.

Consiste en la inyección de una enzima (nucleasa) y un ARN específico para el gen o genes que se quieren eliminar. Estas moléculas actúan como si de un imán y unas tijeras se trataran, primero se fijan al gen seleccionado y lo cortan. Luego los extremos del ADN del cigoto se vuelven a unir. Sería un sistema similar al *corta y pega* de un procesador de texto.

Hasta el momento, los investigadores murcianos han editado 352 cigotos para eliminarles el gen responsable de las células beta del páncreas, las productoras de insulina. Una vez manipulados, los cigotos se cultivaron en el laboratorio durante cinco días hasta que evolucionaron a estadio de blastocisto (un embrión de cinco días). Llegado ese punto, es cuando se utilizarían células humanas que se inyectarían en estos embriones para que *siembren* el lugar ausente del órgano o tejido eliminado y lo repueblen. Así, durante el desarrollo embrionario se crearía el órgano deseado pero con genoma humano. «En España esto todavía no se ha hecho porque estamos tramitando los permisos, pero en California ya lo hemos realizado en un pequeño número de animales, ratones y cerdos. Pero no es significativo, porque para que tenga relevancia, necesitamos un número alto para probar la eficacia del procedimiento», explica Izpisúa que ha viajado de La Jolla (California) a Murcia para explicar a este periódico el estado de su investigación.

Hasta que se autorice el uso de células humanas, los blastocistos manipulados genéticamente son trasladados de nuevo a la granja –sin material humano– para ser transferidos a cerdas receptoras. Tras 28 días de gestación, se sacrifican para obtener los fetos que son posteriormente analizados. Hasta ahora, «hemos obtenido un total de 80 fetos, entre 15 y 16 por cerda. El próximo día 25 haremos otro procedimiento similar pero esta vez dirigido al *knockout* [edición] del riñón. Esperamos tener unos 120 cigotos que serán implantados en cuatro cerdas receptoras. Hasta que ocurra, no sabremos cuántos fetos lograremos», explica Martínez García.

De momento, los fetos son enviados y analizados en California, lejos del olor de las pocilgas donde están estos *protagonistas*, simplemente para ver el grado de eficacia de la edición genómica. Cuando se logren los permisos para el uso de células humanas, habrá

que comprobar numerosos detalles todavía por definir. «Lo primero que haremos es analizar los tejidos/órganos en los fetos de cerdo para ver el grado de incorporación de las células humanas. Una vez que consigamos las condiciones apropiadas es cuando nos plantearíamos hasta cuándo dejar crecer los órganos en el cerdo para que su tamaño estuviera acorde al tejido humano. No obstante, creo que más importante que el tamaño es quizás la capacidad de proliferación de las células que componen el tejido/órgano. Esta capacidad es mucho más pronunciada en los primeros estadios de la vida, por lo que a priori consideramos que el momento más apropiado será en esos primeros días tras el nacimiento del cerdo, pero tendremos que esperar y ver en su día qué es más apropiado», aclara Izpisúa, que muestra por igual entusiasmo y cautela.

Porque hay otros aspectos que preocupan a este investigador, como la posible incorporación de tejido porcino en el órgano humano desarrollado. «Todos los órganos están rodeados por vasos sanguíneos que están tapizados por endotelio (una membrana que los recubre). Puede haber una mezcla del endotelio porcino con el órgano humano y eso puede generar problemas». Para evitar esto, se está estudiando bloquear el gen (o genes) responsable de la formación de endotelio. Otra opción sería dar inmunosupresores al futuro receptor humano, al paciente, como se hace ahora con los trasplantes.

No obstante, hay tejidos como el cartílago que no tienen ese problema, ya que no están vascularizados, por lo que sería un magnífico candidato para la técnica. Además, a diferencia de otros órganos como el riñón, constituido por 29 tipos celulares, su edición genómica es simple porque bloqueando solo tres genes se frena su desarrollo. «Aquellos tejidos/órganos compuestos por muchos tipos celulares serán

«En el mundo,

faltan órganos y tejidos. La Medicina tiene que tener una respuesta, la sociedad la espera y la ingeniería tisular, una nueva disciplina, puede ayudar»

más difíciles de obtener, ya que tenemos que hacer el *knockout* [edición] para eliminar todos los tipos celulares del órgano del cerdo y así lograr un órgano formado exclusi-



Izpisúa con parte del equipo que trata de obtener órganos en el cerdo. ANTONIO HEREDIA

vamente por células humanas. El conocimiento de todos los genes implicados en la formación de un órgano es todavía escaso y, por ello, en este momento, es más apropiado centrarnos en tejidos/órganos formados por unos pocos tipos celulares que son más fáciles de eliminar en el animal», añade el investigador albacetño residente ahora en California.

No obstante, Izpisúa está probando su procedimiento con cuatro tejidos y órganos muy

¿CÓMO SE TRANSFORMA EL CERDO EN UNA INCUBADORA DE ÓRGANOS HUMANOS?

Según el Registro Mundial, el año 2014 comenzó con cerca de 60.000 pacientes a la espera de recibir un trasplante. El año anterior el 6% fallecieron durante esa espera.



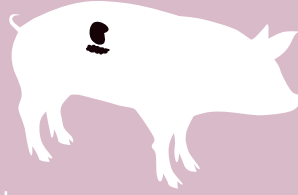
Datos de la ONT (2014)

ÓRGANO	RIÑÓN	PÁNCREAS
nº trasplantes	2.678	81



HOMBRE

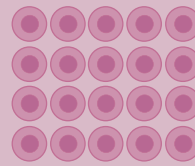
La escasez de tejidos y órganos para trasplantes y el envejecimiento progresivo de los donantes (en 2014 más del 50% superaban los 60 años) supone un problema.



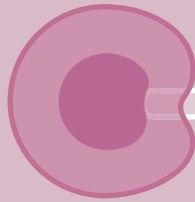
¿Por qué se recurre al cerdo? Su ciclo de proliferación celular es muy parecido al de la especie humana y el tamaño y fisiología de sus órganos es similar.

CERDO

Mediante inseminación artificial obtenemos unos 20 cigotos por cada cerda.



Inyectamos una enzima y un ARN en esos cigotos para editar su ADN.

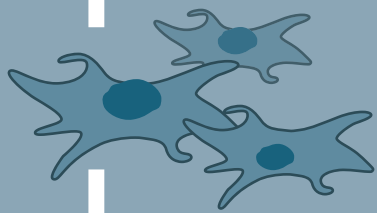


Estas moléculas localizan los genes responsables del órgano que no queremos que se exprese y los editan.

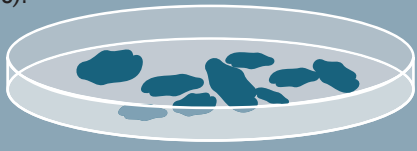


RIÑÓN

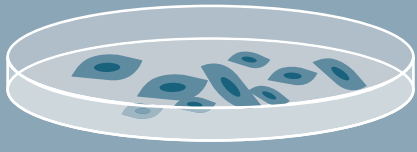
Partimos de células adultas del hombre, en este caso tomamos fibroblastos (células de la piel).



Reprogramamos esas células para convertir las en células de pluripotencialidad inducida (iPS).

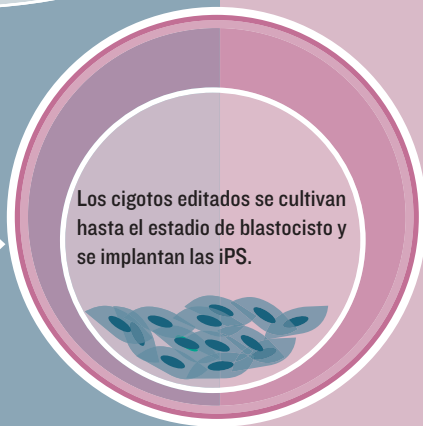


De forma artificial no se ha conseguido que las células iPS obtenidas sean funcionales.



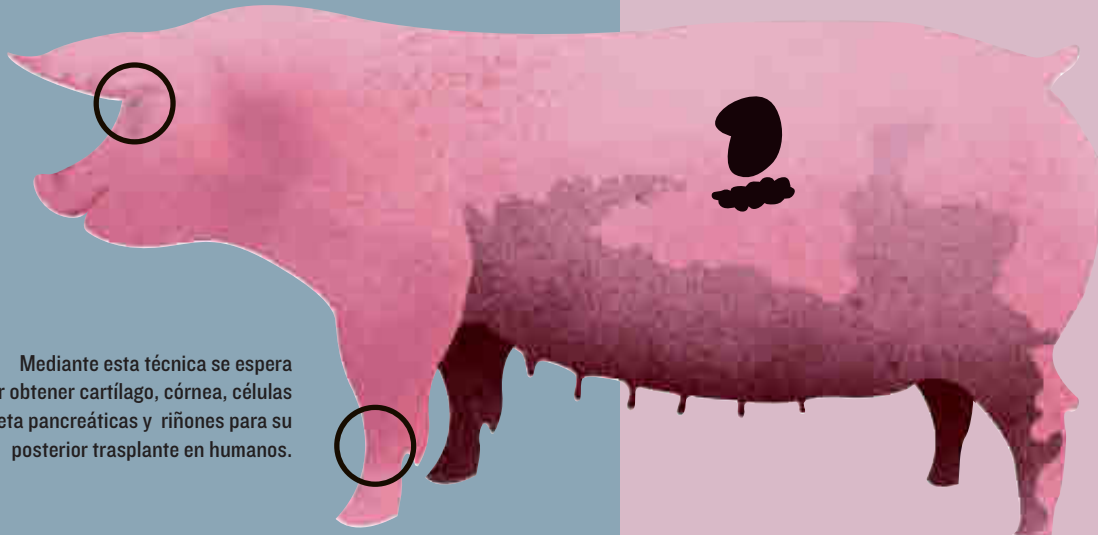
Con este método el animal provee a las células de aquellas señales que las hacen funcionales de forma que puedan generar las estructuras que buscamos obtener.

Los cigotos editados se cultivan hasta el estadio de blastocisto y se implantan las iPS.



Se insertan los blastocistos en cerdas receptoras y se extraen en un tiempo marcado por el tejido que se quiera obtener.

Mediante esta técnica se espera poder obtener cartílago, córnea, células beta pancreáticas y riñones para su posterior trasplante en humanos.



diferentes, cartílago, córnea, páncreas y riñón, aunque es el primero en el que tiene puestas más esperanzas y el que puede dar antes la prueba de experimentación necesaria para tener el aval científico en todo el mundo. El traumatólogo Pedro Guillén será el encargado de realizar en la Clínica Cemtro, en Madrid, las pruebas con el cartílago obtenido.

Guillén insiste en recordar el principal motivo de esta investigación: «En el mundo de hoy faltan órganos y tejidos, y la Medicina tiene que tener una respuesta. La Organización Nacional de Trasplantes hace un trabajo excepcional pero es insuficiente porque el hombre cada vez es más longevo. La sociedad espera una respuesta y es la ingeniería tisular, una nueva disciplina, la que puede ayudar. La célula es una gran oportunidad terapéutica». En su campo, cuando este especialista tiene que tratar problemas articulares necesita de una primera cirugía donde toma cartílago sano para hacerlo proliferar en el laboratorio y luego otra más para implantarlo. Si el proyecto sale bien, Guillén podrá, a partir de la piel de un paciente, cultivar sus células en el cerdo y obtener cartílago específico de esta persona que será implantado con sólo una cirugía. «Quiero una ingeniería tisular que me dé un tejido que me falta y creo que lo va a conseguir. No lo dudes».

Pero al igual que el cartílago no es el único tejido a crear, Guillén no está solo, sino que forma parte de un equipo multidisciplinar: Josep Maria Campistol, nefrólogo y director médico del Hospital Clínic de Barcelona, evaluará el tejido pancreático y renal que se logre. Jerónimo Lajara, oftalmólogo, busca utilizar tejido ocular para reparar problemas del ojo humano. La última en incorporarse ha sido Encarna Guillén, jefa de sección de Genética Médica del hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia y directora de la cátedra de Genética y Enfermedades Raras de la UCAM, que investigará sobre el origen de patologías poco frecuentes, como las displasias óseas, y la búsqueda de terapias.

Lajara, además, está detrás de la coordinación de todos los equipos de este gran proyecto. «Tenemos que hacer un esfuerzo importante para que no se escape ningún detalle». Esa es su aportación inicial, su papel más tarde estará en la incorporación del procedimiento en tejidos oculares humanos *criados* en el cerdo. «No vamos a tener cerdos con ojos humanos. Tendrán sus ojos, con su forma y tamaño, pero con carga genética humana. Veremos qué tejidos podremos aprovechar y en qué circunstancias. Creemos que puede ser la córnea y quizás la esclerótica».

Detrás de todo este proyecto, además de la colaboración de estos grupos clínicos está el convencimiento y la financiación del presidente de la UCAM. «El fomento de la investigación científica es uno de los pilares de la UCAM. Somos una universidad católica y antes de potenciar este proyecto hemos hecho las consultas previas a la Santa Sede y al máximo responsable de la Iglesia en el ámbito ético en España, que es el obispo de Bilbao, y contamos con todos los parabienes. Nuestra conciencia está bien tranquila. Lo importante es que se está trabajando en un ámbito con un futuro extraordinario. Tengo una gran esperanza en este proyecto. El conocimiento y la investigación son fundamentales. Lo que nos guía es esto y el amor desinteresado».

Son rostros llenos de ilusión y complicidad, además de años de experiencia lo que está detrás de este grupo. Sin embargo, el director del proyecto insiste: «Todavía estamos un poco lejos de que esto pueda llegar a ayudar a una persona que tenga una enfermedad, pero no por ello vamos a desfallecer y vamos a poner toda nuestra energía para tratar de llevar esos resultados más pronto que tarde a la clínica», sostiene Izpisua.