

Un chip simula parcialmente el organismo humano para probar la eficacia y la seguridad de los cosméticos

# IMPRESIÓN DE TEJIDOS HUMANOS

Piel, hígado e intestinos producidos artificialmente asoman como alternativas a las pruebas de cosméticos en animales

Sarah Schmidt

**V**isto desde arriba, el aparato se parece a una cinta de casete como las que se usaban en los grabadores antiguos. La diferencia es que, en lugar de dos agujeros, puede tener tres o cuatro. Cada uno de ellos contiene tejidos humanos reconstituídos: de piel, intestinales y hepáticos.

Un líquido con nutrientes y oxígeno que circula entre los orificios simula el torrente sanguíneo y hace esos tejidos funcionen como órganos en miniatura interconectados.

El dispositivo, llamado *human-on-a-chip* o *body-on-a-chip* (BoC), ha sido probado en distintos países por empresas de cosméticos y farmacéuticas para evaluar la toxicidad de sus productos en desarrollo, y también está ganando terreno en Brasil. La técnica de impresión 3D (lea en *Pesquisa FAPESP*, edición n° 276), utilizada para producir tejidos de piel e intestinales (el de

hígado todavía se produce manualmente), también ha sido empleada experimentalmente para otros fines (véase el recuadro de la página 57).

“Aplicamos el ingrediente que pretendemos testear sobre la piel reconstituida y evaluamos su toxicidad, simulando el funcionamiento del cuerpo humano”, explica la bióloga Juliana Lago, investigadora del área de evaluaciones preclínicas de *Natura*, fabricante de cosméticos brasileña que adoptó esta tecnología a partir del primer semestre de 2023.

El BoC, un producto importado de una empresa alemana, se suma a otras técnicas en uso desde 2006 para reemplazar a los animales usados como conejillos de indias en los test de seguridad y eficacia de productos de belleza, higiene personal y perfumes, prohibidos en marzo de 2023 por el Consejo Nacional de Control de los Experimentos con Animales (Concea), del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MCTI) de Brasil.

Más allá de indicar cualquier daño causado por agentes externos, los tejidos que rellenan las cavidades del chip reproducen algunas funciones de los órganos reales. “El minihígado produce bilis [el fluido amarillo verdoso que facilita la absorción de las grasas y las vitaminas] y realiza todos los procesos de desintoxicación, mientras que los dos tipos de células intestinales forman una barrera con un epitelio [la capa externa] y liberación de moco [el líquido gelatinoso blanco o amarillento que facilita la eliminación de los excrementos]”, describe la bióloga Ana Carolina Figueira, del Laboratorio Nacional de Biociencias (LNBio) del Centro Nacional de Investigaciones en Energía y Materiales (CNPEM), de Campinas [São Paulo]. Ella fue la coordinadora del proyecto para el uso integrado del chip con otros tejidos, en colaboración con Natura.

En 2023, el CNPEM le licenció la tecnología de producción y los derechos de comercialización de los tejidos hepáticos e intestinales a la *startup* 3D Biotechnology Solutions (3DBS), también de Campinas. A cambio, además de pagar regalías, la empresa ayudó a mejorar el proceso de producción de los tejidos intestinales por bioimpresión 3D y cedió la tecnología de fabricación de las pieles humanas.

#### LA PRODUCCIÓN DE TEJIDOS ARTIFICIALES

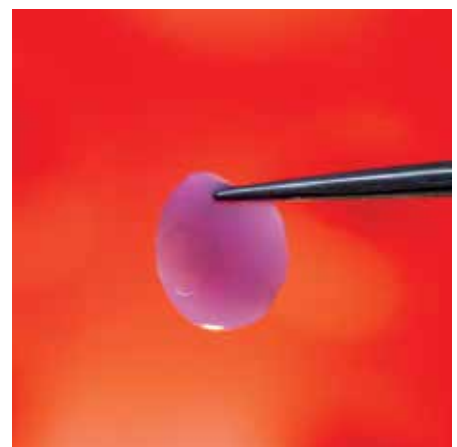
En 3DBS, el tejido intestinal se produce a partir de células compradas al Banco de Células de Río de Janeiro (BCRJ) y la piel se elabora con base en células humanas aisladas de tejidos procedentes de cirugías de fimosis [la eliminación del exceso de piel sobre el pene] practicadas a niños atendidos en un hospital de Santa Bárbara D’Oeste, en el interior paulista. “Las células descartadas

de las cirugías infantiles producen rápidamente colágeno tipo I, una proteína que necesitamos, porque le confiere resistencia y elasticidad a la piel”, explica la bióloga Ana Luiza Millás, directora de investigaciones de la empresa.

Una solución con distintos tipos de células es la materia prima que se emplea en las denominadas bioimpresoras, que producen estructuras tridimensionales con células vivas, moléculas y materiales biocompatibles. En este caso, en lugar del material plástico que inyecta una impresora 3D convencional para fabricar un objeto, una jeringa vierte una mezcla de células con una solución de colágeno, por ejemplo, sobre una placa transparente con divisiones internas, como las que se usan para fabricar hielo en el congelador. Una computadora envía a la máquina la información sobre las dimensiones y el formato del tejido que se desea producir, capa por capa.

El tejido del intestino reconstruido forma una capa circular de 12 milímetros (mm) de diámetro en los compartimentos de la placa, posteriormente mantenidos en una incubadora a 37 grados Celsius (°C) durante 21 días. En este período de tiempo, las células se diferencian y forman la barrera intestinal, responsable de la absorción de los nutrientes y la producción del moco. Una vez listos, los tejidos pueden utilizarse por el lapso de una semana.

En tanto, la solución con células de la piel, ni bien sale de la impresora necesita 10 días de incubación para adquirir su formato final: diminutos discos gelatinosos rosados de unos 6 mm



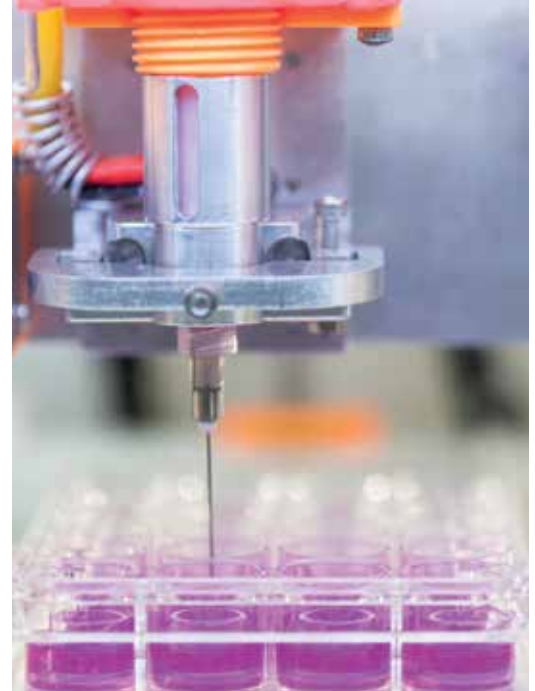
Tejido hepático reconstituido manualmente (a la izquierda), y piel humana producida por bioimpresión



Ana Luiza Millás, de 3DBS, opera una bioimpresora; al lado, imagen resaltada de la jeringa que deposita una solución con células en los compartimentos de una bandeja

de diámetro. “En ese tiempo, las células forman cinco capas, en el modelo experimental dermoepidérmico, denominado piel humana *full*. Otro modelo, más sencillo, llamado epidermis humana reconstituida (RHE), posee solamente la capa epidérmica y se utiliza en pruebas de seguridad y eficacia de cosméticos”, comenta Millás.

Ella estudia la reconstrucción de tejidos humanos desde 2010, inicialmente con el propósito de producir piel para la medicina regenerativa. En su doctorado en la Universidad de Campinas (Unicamp), con apoyo de la FAPESP, trabajó con una sustancia extraída de la copaiba (*Copaifera langsdorffii*), un árbol originario de Brasil, que incorporada a fibras ultradelgadas puede servir como sustituto tridimensional de la piel.



Los nuevos rumbos de las investigaciones llevaron a métodos de producción de piel por bioimpresión, desarrollados con expertos de la Universidad de São Paulo (USP) y de Natura, que se describieron en un artículo publicado en marzo de 2019 en la revista científica *International Journal of Advances in Medical Biotechnology*.

“Inicialmente producíamos pieles más grandes, con el doble del diámetro, pero las empresas y los centros de investigación los prefieren más pequeños, en mayor cantidad y de menor costo para sus pruebas toxicológicas”, dice la bióloga Gabriela Gastaldi, investigadora de 3DBS.

Los tejidos del hígado aún se producen manualmente con células importadas y del banco de Río de Janeiro, inmersas en una solución de agarosa y dispuestas en moldes con 81 orificios. Al cabo de cinco días de incubación, las células se agrupan formando agregados circulares denominados esferoides, de unos 300 micrones ( $\mu\text{m}$ ) de diámetro, visibles a simple vista.

Como la empresa comenzó a comercializar estos tejidos en 2022, el 80 % de su facturación procede de las bioimpresoras y los equipos de *electrospinning* o electrohilado, fabricados desde 2018 en el taller de 3DBS en São Paulo. La empresa también distribuye en Brasil los chips y las bombas que hacen circular a los nutrientes, fabricados desde 2019 por la empresa alemana Tiss-Use GmbH, de la que es su representante en Brasil. “Hemos apostado al crecimiento del uso de los tejidos y chips ante la necesidad de estandarizar los test de toxicidad y otras posibles aplicaciones que están empezando a vislumbrarse”, dice el administrador de empresas Pedro Massaguer, director de estrategia e innovación. ■

## OTRAS APLICACIONES

En Senai Cimatec, en Salvador (Bahía), la ingeniera de materiales Josiane Barbosa utiliza una bioimpresora de 3DBS para probar distintas fórmulas de carnes producidas a partir de células bovinas o proteínas vegetales. “La bioimpresión facilita el proceso de reproducción de productos con las dimensiones y la geometría necesarias. También ayuda a la adherencia celular, merced a que se deposita en capas, algo más difícil de hacer mediante técnicas manuales”, dice.

A principios de octubre de 2023, la estatal de investigación agropecuaria Embrapa Recursos Genéticos y Biotecnología, de Brasília, transformó ingredientes vegetales, tales como harina de soja, habas y garbanzos, en sucedáneos de filetes de pescado. Si esta investigación tiene éxito, podría dar lugar a nuevos alimentos, orientados principalmente a los mercados vegetariano y vegano.

Hay otros avances en este campo. En un estudio publicado en octubre en la revista *Science Advances*, científicos brasileños y estadounidenses informaron del desarrollo de tejidos cutáneos con estructuras similares a folículos capilares mediante bioimpresión. Si esta técnica logra avances, podrá proporcionar células que podrían ser de ayuda para el tratamiento de heridas o en injertos, ya que las células de la base de los folículos son las que inician los procesos de cicatrización.

Los proyectos y artículos científicos consultados para la elaboración de este reportaje figuran en una lista en la versión *online* de la revista.