

Tecnologías disruptivas para la obtención de órganos y tejido artificial

Jairo Eduardo Márquez-Díaz 

Universidad de Cundinamarca, Chía, Colombia

Resumen

Propósito/Contexto. Este artículo tiene como objetivo exponer el panorama de las tecnologías disruptivas en la medicina regenerativa y la solución que plantean para la obtención de órganos y tejidos artificiales. En la actualidad, los métodos existentes, como los trasplantes y xenotrasplantes, han demostrado ser poco efectivos para solventar esa problemática de salud pública mundial.

Metodología/Enfoque. Se hace una revisión de tecnologías como la ingeniería de tejidos, la ingeniería genética, la nanomedicina y la nanotecnología, que buscan sustituir o mejorar los métodos actuales.

Resultados/Hallazgos. Las tecnologías disruptivas plantean aspectos bioéticos que deben ser vistos desde otra perspectiva; la manipulación de la materia a escala atómica y molecular abren un sinnúmero de posibilidades para mejorar la calidad de vida del hombre e incluso, prolongarla. Surge el concepto de nanobioética, en el que se toman los principios de la bioética contemporánea y se proyectan a escalas nanométricas para analizar las implicaciones positivas y negativas de la vida en esas dimensiones.

Discusión/Conclusiones/Contribuciones. Los avances y tecnologías disruptivas plantean un impacto en la atención sanitaria, cambios socioculturales y nuevos paradigmas que implican desafíos desde lo científico, lo técnico y lo bioético.

Palabras clave: Crispr/Cas9, Ingeniería de tejidos, Nanobioética, Nanotecnología, Xenotrasplante.



Autor de correspondencia

1. Jairo Eduardo Márquez-Díaz, Autopista Chía-Cajicá, Sector "El Cuarenta", Chía (Cundinamarca), Colombia. Correo-e: jemarquez@ucundinamarca.edu.co



Historia del artículo

Recibido: 24 de julio de 2019
Evaluated: 28 de octubre de 2019
Aprobado: 22 de noviembre de 2019
Publicado: 7 de mayo de 2020



Cómo citar este artículo

Márquez-Díaz, Jairo Eduardo. 2020. "Tecnologías disruptivas para la obtención de órganos y tejido artificial." *Revista Colombiana de Bioética* 15, no. 1: e2624. <https://doi.org/10.18270/rcb.v15i1.2624>



Disruptive Technologies for Obtaining Artificial Organs and Tissues

Abstract

Purpose/Context. The article aims to provide an overview of disruptive technologies in regenerative medicine as a solution to obtaining artificial organs and tissues. Existing methods such as transplants and xenotransplants have proven to be ineffective in resolving this world public health problem.

Method/Approach. Technologies such as tissue engineering, genetic engineering, nanomedicine, and nanotechnology are addressed, which seek to replace or improve current methods.

Results/Findings. Disruptive technologies involve bioethical aspects that must be considered from another perspective. The manipulation of matter on atomic and molecular scales opens up countless possibilities for improving the quality of human life and even extending it. As a result, the concept of nanobioethics has emerged, which takes the principles of contemporary bioethics and projects them on nanometric scales to analyze the positive and negative implications for life in these dimensions.

Discussion/Conclusions/Contributions. Advances and disruptive technologies impact health care, produce sociocultural changes, and give rise to new paradigms, posing scientific, technical, and bioethical challenges.

Keywords: Crispr/Cas9; nanobioethics; nanotechnology; tissue engineering; xenotransplantation

Tecnologias disruptivas para a obtenção de órgãos e tecidos artificiais

Resumo

Objetivo / Contexto. O presente artigo tem como objetivo expor o panorama respeito das tecnologias disruptivas na medicina regenerativa, e a solução que propõem para a obtenção de órgãos e tecidos artificiais. Atualmente os métodos existentes, como os transplantes e xenotransplantes, provaram ser pouco eficaz para resolver um problema de saúde pública mundial.

Metodologia / Abordagem. Nesse sentido, é feita uma revisão de tecnologias como a engenharia de tecidos, a engenharia genética, a nanomedicina e a nanotecnologia, que buscam substituir ou melhorar os métodos atuais.

Resultados / Descobertas. As tecnologias disruptivas colocam aspectos bioéticos que devem ser vistos sob outra perspectiva, a manipulação da matéria em escala atômica e molecular abrem inúmeras possibilidades para melhorar a qualidade de vida do homem e até prolongá-la. Surge então o conceito de nanobioética, no qual se tomam os princípios da bioética contemporânea, projetam-se em escalas nanométricas, buscando analisar as implicações positivas e negativas da vida nessas dimensões.

Discussão / Conclusões / Contribuições. Os avanços e as tecnologias disruptivas causam impacto nos cuidados de saúde, mudanças socioculturais e novos paradigmas que implicam desafios nos aspectos científico, técnico e bioético.

Palavras-chave: Crispr/Cas9, Engenharia de tecidos, Nanobioética, Nanotecnologia, Xenotransplante.

Introducción

Las tecnologías disruptivas se relacionan con diferentes campos del saber en los que se presentan innovaciones que prometen revolucionar áreas específicas del conocimiento humano como la medicina regenerativa. Las tecnologías disruptivas pueden dejar obsoletas las tecnologías previas, bien sea a través de innovaciones o de su optimización y, en ese proceso, generan un cambio de paradigma en la medicina contemporánea; entre esas tecnologías tenemos el trasplante de órganos humanos y los xenotrasplantes.

El término disruptivo se refiere a una ruptura técnica, tecnológica o de un servicio, y puede generar cambios drásticos en la sociedad. Como ejemplos de tecnologías disruptivas tenemos el Internet, la teleasistencia, la cibermedicina, la impresión 3D de órganos, la edición genómica (CRISPR), la realidad aumentada, la realidad virtual, la realidad mixta, la nanomedicina, la biología sintética, la computación en la nube para la salud, y los *wearables* (gafas inteligentes, relojes inteligentes, ropa inteligente, etcétera), entre otros.

En el campo específico de la medicina, las tecnologías disruptivas buscan mejorar la calidad de vida de las personas y dar soluciones a los problemas de salud. Como caso particular, en este artículo se aborda la problemática del déficit de órganos y tejidos que afecta a cientos de miles de personas en todo el mundo. Ese déficit suscita diversas disyuntivas morales (Ramírez Bustamante 2016; Frutos 2015), clínicas (Aristizábal et al. 2017), fisiológicas, socioculturales (Gómez-Rázuri, Ballena-López y León-Jiménez 2016), religiosas (Molina et al. 2018), socioeconómicas (Zamora Torres y Díaz Barajas 2018) y sociopolíticas (Fuica y Palacios-Espinosa 2016), que ponen en la palestra a la bioética y a la toma de decisiones que afectan a los pacientes (Guerra García y Márquez Cárdenas 2011).

El trasplante de órganos es una alternativa clínica invaluable en la que permanentemente se buscan atraer donadores potenciales para un paciente, con el fin de salvar su vida. Sin embargo, la demanda es tan alta que las listas de espera aumentan y los donadores no son suficientes para suplirlas (Freitas Coelho y Bonella 2019). Solo un porcentaje muy pequeño de pacientes se benefician del trasplante de órganos, mientras que otros quedan relegados a la espera de un donador compatible o a la inevitable muerte. Como menciona Mullin (2018), hay cerca de cuatro mil personas en lista de espera para recibir un trasplante de corazón, solo en Estados Unidos, y pueden tardar hasta seis meses en obtenerlo; algunos pacientes mueren antes de llegar a recibir el ansiado órgano de repuesto. También, con el déficit de órganos se ha impulsado el mercado negro de los mismos que, como afirma Nguyen (2015), es un negocio que explota a las personas más pobres del mundo y que da unos beneficios ilegales de hasta 1200 millones de dólares cada año.

El trasplante implica tomar bien sea órganos o células de tejidos de un donante, para posteriormente implantarlos en el paciente, con la condición de que sean compatibles. En este proceso surge un problema intermedio de grandes proporciones: el probable rechazo del órgano implantado, que desencadena una reacción inflamatoria que puede comprometer el órgano a tal grado de dañarlo permanentemente. Este rechazo obedece a la reacción del sistema inmune al detectar la presencia de sangre o tejido extraño en el cuerpo. La acción del sistema inmune se debe al reconocimiento de los antígenos presentes en las células o tejidos llamados moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) (Vega Robledo 2009, 87).

Xenotrasplantes

Una opción disponible para el trasplante de órganos es el uso de órganos animales denominado xenotrasplante. Inicialmente se emplearon animales como los babuinos, que alcanzan su edad adulta en aproximadamente seis meses (más rápido que los primates),

y gracias a que el tamaño de sus órganos es muy similar al del humano, lo que implica menos inconvenientes éticos en su uso como donadores (Calne 2001). En general, los xenotrasplantes surgen como una técnica biomédica, mediante la cual se efectúa el trasplante de órganos (corazón, riñón, hígado, pulmón, entre otros), tejidos y células, desde un animal modificado genéticamente que actúa como donante hacia un humano receptor. Por ejemplo, una forma de xenotrasplante exitoso que se emplea actualmente en el tratamiento de quemaduras graves, es el de cultivar células cutáneas humanas en ratones y porcinos (Astúa y Lorenti 2014).

Se esperaba que con la implementación a gran escala de los xenotrasplantes se reduciría la demanda de órganos y tejidos, pero hasta la fecha no ha sido posible. Aunque los xenotrasplantes son una opción y miles de pacientes se han visto beneficiados, aún no ha podido sortear problemas de tipo técnico y tecnológico, al igual que inconvenientes de índole sociocultural, político, religioso, ambiental, económico y bioético, entre otros aspectos, que plantean si realmente es el camino a seguir.

Los xenotrasplantes que se basan en la obtención de cerdos transgénicos, emplean la internalización del ADN en los espermias porcinos por medio de un vector que transporta el material genético al núcleo celular. Una vez modificados, son inseminados artificialmente en la madre porcina para que desarrolle el embrión y exprese la proteína en la célula endotelial (Castañeda 2005). En consecuencia, para la aceptación de los xenotrasplantes ha sido muy importante el desarrollo de animales que llevan alterados uno a varios genes específicos e incluso animales en los que se ha eliminado o inactivado completamente un gen (Aguilar Méndez, Suárez Vázquez y Pinson Guerra 2002).

Algunos métodos empleados para producir cerdos transgénicos radican en el desarrollo de cepas que se expresan a nivel del endotelio vascular y en moléculas reguladoras de complemento como la CD55, CD46 y CD59 (Watson et al. 2015; Frolíkova et al. 2011) que inhiben su acción y pueden conferir una protección inmunitaria. Esta inhibición es específica de cada especie. Por ejemplo, la molécula CD59 humana modula esta actividad en el control de la respuesta inmunitaria (Cozzi et al. 2000). Otras modificaciones genéticas clave para reducir el rechazo de órganos consiste en suprimir el gen encargado de la producción del azúcar galactosiltransferasa (Qasba, Ramakrishnan y Boeggeman 2008) y del gen relacionado con la proteína trombomodulina (Brummel-Ziedins y Mann 2018), que previene la formación de coágulos sanguíneos.

Existen varios aspectos polémicos sobre la aplicación de los xenotrasplantes; a continuación abordaremos algunos:

- **Aislamiento.** El periodo de supervivencia de un xenotrasplantado oscila entre los nueve meses y cinco años en promedio, con tendencia a aumentar el periodo de tolerancia. Esto, claro está, mediante el consumo de una gran cantidad de medicamentos inmunosupresores, sumado a un cuidado minucioso, en el que se evite contraer enfermedades virales como la gripe. Esto implica la restricción del contacto humano, a tal grado de aislarse para minimizar el riesgo de contagio.
- **Animales como reservorios orgánicos y sus desafíos.** A través de los animales, se tiene gran cantidad de órganos disponibles para las personas que los necesiten. Cabe mencionar que, para probar la eficacia de los órganos entre especies, se han efectuado trasplantes interespecies (Ángeles, Pho y Redmond 2018), como de ratas a aves, de perros a gatos y de primates a cerdos o viceversa. Estos últimos son los más empleados debido a su cercanía genética con el hombre y, por ende, a su mayor tolerancia a los continuos ataques del sistema inmunológico. De igual manera, este tipo de aplicación genera incertidumbre, debido a que estos animales presentan un sinnúmero de enfer-

medades virales propias de su especie, que podrían eventualmente ser transmitidas al hombre y llevarlo a la muerte. Cabe señalar que los esfuerzos científicos para obtener crías de cerdo, libres de agentes infecciosos, es la meta más ambiciosa para el éxito de los xenotrasplantes. Por ejemplo, una vez analizado el problema de rechazo del xenoórgano se toman medidas de control médico y ambiental para los criaderos de animales destinados al xenotrasplante, que previene la contaminación por un agente biológico (Amaya V. y Navarrete 2006, 87). El rechazo puede expresarse en un xenotrasplante de diferente manera: hiperagudo, agudo vascular, de respuesta mediada de las células T y rechazo crónico (Bazán, González Jiménez y Delgado Bereijo 2014). Cada uno de estos rechazos trae consigo consecuencias inmunológicas que comprometen no solo el órgano trasplantado, sino la vida del paciente. Investigaciones recientes han demostrado que al realizar cuatro modificaciones en el genoma (Weintraub 2019) de un cerdo se pueden obtener órganos y tejido más compatibles para trasplantarse a un humano. Estas modificaciones están atadas a cerdos cuyo tamaño es inferior al de un cerdo típico, en la que se desactiva el gen receptor de la hormona del crecimiento (GHR), con el fin de obtener órganos de tamaño similar o equivalentes a los del ser humano.

- **Xenozoonosis.** Como ya se ha mencionado, la transmisión al receptor del órgano de un posible agente viral o de enfermedades propias del animal donante (xenozoonosis) es un riesgo del xenotrasplante (Requena-Herrera, Bedoya-Ismodesa y Soto 2018; Guerra González 2010). Entre las enfermedades o agentes más peligrosos están el herpes, el ébola, la influenza asiática, el retrovirus (HIV/VIH), el SV40 (virus de simio), la hepatitis A y B y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakod (CDJ), entre otros, que son en su gran mayoría letales para el paciente. El origen de este problema subyace en el hecho de crear cerdos transgénicos a los que se les implanta uno o varios genes humanos, con el fin de evitar el rechazo del órgano por parte del sistema inmunológico humano.
- **Costos.** Una desventaja de los xenotrasplantes está en el factor económico, ya que se requiere producir y mantener animales genéticamente modificados en entornos ideales, libres de agentes patógenos, lo que obliga a tener instalaciones apropiadas que aun así no garantizan beneficios reales. La tasa de éxito de los xenotrasplantes es muy baja, los seguros de salud no los cubren y los beneficios de la cirugía llegan a muy pocas personas. Estudios revelan que los costos de los xenotrasplantes (Vial Correa y Sgreccia 2016; Ekser, Cooper y Tector 2015) para pacientes que necesitan órganos con urgencia son elevados, ya que implica no solo la cría de animales y su alimentación, sino también pruebas genéticas, medicación y transporte, entre otros factores, lo que convierte a esa técnica en una prohibitiva para el sector salud.
- **Medicina preventiva y otras tecnologías.** La comunidad científica se ha planteado que los recursos que se invierten en los xenotrasplantes, quizás deben destinarse a otros problemas más prioritarios, como potenciar la medicina preventiva dirigida a reducir la necesidad de trasplantes de todo tipo, desarrollar programas que aumenten la donación de órganos humanos (Chaparro 2016), investigar y desarrollar tecnologías alternativas a los xenotrasplantes con base en la ingeniería tisular u otras propuestas emergentes más efectivas. De igual manera se ha planteado la disyuntiva para la ética médica sobre el valor de la vida del ser humano con respecto a la de otras especies.
- **Células madre.** Otra opción, a la que se refiere Izpisúa (2017, 28), es la obtención de células madre humanas para implantarlas en condiciones apropiadas, en embriones porcinos especialmente preparados de modo que el organismo resultante, denominado quimera, dé lugar a un animal con un páncreas, riñones y otros órganos humanos.
- **Sistema inmunológico.** La tasa de las intervenciones, a nivel general, es muy baja, debido a que el cuerpo rechaza el trasplante (Martínez-Mier et al. 2016). Se espera que

con la medicina dirigida o inteligente, en conjunto con la nanomedicina, la nanobiotecnología (Márquez-Díaz 2013) y la proteómica, entre otras tecnologías emergentes, se pueda engañar al sistema inmunológico para que acepte el órgano trasplantado como propio del organismo.

Aunque se están refinando continuamente las técnicas de ingeniería genética y biología molecular, la incertidumbre sobre el posible traspaso de agentes virales de animal a humano aún se mantiene, sumado a los cuestionamientos éticos y medioambientales que ello entraña. No obstante, el objetivo de los xenotrasplantes busca mejorar la calidad de vida de las personas que necesitan un órgano; solo resta esperar qué deparan los futuros estudios en esta materia para que den el aval o desestimen su aplicación. Entre tanto, las industrias farmacéuticas invierten grandes cantidades de dinero en investigación sobre xenotrasplantes, aun con todos los problemas legales y económicos derivados de la propiedad de los animales transgénicos, por los que se facturan millones de dólares al año, a nivel comercial (Cooper 2015).

Aunque los xenotrasplantes han sido una opción considerada por años, como se ha descrito atrás, los elevados costos, la limitación inmunitaria con las consecuencias que entraña, los dilemas éticos y la incertidumbre en los procesos técnicos, al igual que el potencial peligro en la transferencia de enfermedades virales, deja en entredicho que este método de obtención de órganos escale a nivel masivo, como la mejor alternativa para pacientes que requieren un órgano con urgencia. La otra opción para lidiar con esta problemática es la ingeniería de tejidos. Esta técnica ha venido tomando fuerza en los últimos años, debido al desarrollo continuo desarrollo de nuevas tecnologías para la síntesis y obtención de tejido celular y de órganos artificiales, todo gracias a los grandes avances en bioingeniería, nanobiotecnología y nanomedicina, entre otras disciplinas emergentes.

Ingeniería de tejidos

Los xenotrasplantes, aunque son una alternativa que carece de una alta fiabilidad, no pueden ser descartados del panorama clínico; al menos, no por ahora. La creciente necesidad de órganos ha llevado a los investigadores a plantear la posibilidad de utilizar células y materiales de diversa naturaleza para la reconstrucción de órganos y tejidos, dando nacimiento a una disciplina conocida hoy como ingeniería de tejidos (Hardingham, Tew y Murdoch 2002, 1).

La ingeniería de tejidos (IT) o ingeniería tisular involucra áreas como la bioingeniería, la física de materiales y nanomateriales, la biomedicina, la biotecnología, la biología molecular y celular, la bioquímica, la fisicoquímica, la nanobiotecnología, nanomedicina y nanobiología, entre otras. Con esta combinación de disciplinas se obtienen cultivos celulares ideales que han dado sus frutos y se han producido *in vitro* esófagos, dientes, orejas, fragmentos de hígado, falanges de dedos, parches para reparar lesiones secundarias tras un infarto de miocardio y láminas de piel, entre otras estructuras celulares, que han sido implantadas con cierto éxito, inicialmente en animales y posteriormente en humanos. Para llegar a estos resultados, la IT emplea factores de crecimiento y hormonas, células de mamíferos, materiales termoplásticos, materiales con memoria de forma, redes poliméricas, poliuretanos biodegradables, soportes poliméricos, liberación controlada de fármacos o dosificación controlada, compuestos bioactivos, estrategias terapéuticas, andamios biomiméticos y últimamente, la técnica CRISPR (Mojica y Almendros 2017).

Con esta confluencia de tecnologías disruptivas, la IT podría reemplazar o en su defecto complementar las técnicas de genética molecular y biotecnológicas usadas en los xenotrasplantes, en la que se mejora, repara o reemplaza, total o parcialmente, células y

tejido anómalo. Por ejemplo, ya existen desarrollos comerciales de piel (Chaves-Rodríguez et al. 2014), cartilago (Flórez Cabrera, González Duque y Fontanilla 2017), válvulas cardíacas (Baumgartner et al. 2018), hueso (Valero-Valdivieso, Ortegón, y Uzcátegui 2013) y vejiga (Adamowicz et al. 2017), cuyos resultados han demostrado ser seguros y satisfactorios para el paciente. De hecho, se plantea que en un futuro no muy lejano se puedan sintetizar extremidades y órganos completos; en esto ya se han logrado avances significativos obteniéndose pulmones, hígado, riñones, páncreas, corazón, huesos e intestinos artificiales. El objetivo de estos desarrollos converge en lo que sería una factoría de órganos dispuestos para aquellos pacientes que los necesiten, conforme se refinan las técnicas y tecnologías y los costos de acceso se reduzcan. Esto traería consigo grandes beneficios para la sociedad pero también nuevos cuestionamientos bioéticos enmarcados en el contexto sociocultural, político y económico.

Es imprescindible ver el cuerpo humano desde el punto de vista de la nanobioingeniería, combinada con otras ciencias de la vida, de tal manera que permita el diseño y posterior construcción de sustitutos biológicos altamente viables, que no solo reemplacen o restauren cualquier parte del cuerpo humano que esté dañado o atrofiado, sino que lo mejore en el proceso. Es así que la base de estudio y desarrollo de la IT se fundamenta en las células cultivadas o modificadas genéticamente que, *a posteriori*, se ubican en una matriz tridimensional que imita la estructura de un órgano.

Con los continuos desarrollos en nanomedicina en conjunto con la IT y la nanobioingeniería, se pretende reconstruir o reemplazar *in vivo* un órgano o tejido dañado. ¿Cómo podría llegar a ser posible tal proeza? Mediante el uso de los nanotubos de carbono (NTC), grafeno (Shadjou, Hasanzadeh y Khalilzadeh 2017) y compuestos de nanohilos moleculares, los cuales, al tener tamaño nanométrico basado en moléculas de carbono, son biocompatibles y resistentes a la biodegradación (Zhao, Tan, Pastorin y Ho 2013). Estos nanocompuestos permiten ser inoculados en el interior del cuerpo humano, para luego actuar como estructuras celulares equivalentes a un andamio en la zona lesionada, todo ello sin consecuencias para el paciente (Eivazzadeh-Keihan et al. 2019; Amalvy 2013).

Si bien las aplicaciones de la nanotecnología a nivel de la IT y de sus áreas relacionadas, aún se encuentran en su infancia, los estudios que están en desarrollo pretenden encontrar resultados revolucionarios para la medicina y la salud en general. Algunos estudios, que cabe mencionar por su alta relevancia en la medicina, la bioingeniería y la genética, son las nanoestructuras biológicas (Bhatia 2016; Yonggang et al. 2012; Poole y Owens 2007), la biomimética (Rocha Rangel et al. 2012), los biomateriales (Ratner et al. 2013) para la creación de órganos artificiales, las nanoestructuras y sus interacciones con materiales y nanomateriales a nivel celular y molecular, la impresión en 3D de órganos y prótesis, la regeneración de tejidos de articulaciones y ligamentos (Flórez Cabrera, González Duque y Fontanilla 2017), etcétera.

En cuanto a la dinámica molecular y celular, base para la IT, se tienen los siguientes estudios: imágenes moleculares de proteínas de campo activo y biosensores (González-Vera y Morris 2015), imágenes conformacionales y cambios en las células vivas de alta resolución (Sorzano et al. 2019), manipulación de células madre, organelos y proteínas (Beltrán y González de la Rosa 2016) interacciones entre superficies celulares y materiales nanoestructurados (Cao, Li y Mueller 2018), máquinas moleculares (receptores, canales y poros) (Márquez-Díaz 2013), señalización celular en tiempo real y multiplexación de imágenes (imágenes moleculares), estructuración celular a nivel molecular y atómico y, finalmente, investigaciones que evalúan los aspectos legales a nivel ético y médico de estos estudios (Baker, McQuilling y King 2016).

Los estudios anteriores, en su gran mayoría, se sustentan en disciplinas relacionadas con las ciencias de la vida y el modelado computacional como la ingeniería de proteínas y biología estructural, la bioinformática y genómica computacional, la biología y química computacional, la autorreplicación y los sistemas organizados, la farmacología computacional y el diseño molecular, la genómica estructural y funcional, los análisis de datos y, más recientemente, la incorporación de la inteligencia artificial mediante aprendizaje profundo (*Deep Learning*) y máquinas de aprendizaje (*Machine Learning*) para el análisis y procesamiento de grandes cantidades de datos (*Big Data*, *Data Sciences*) y simulación de los mismos.

Con los avances en nanotecnología, se estudia la posibilidad de integrar nanotubos de carbono con biopolímeros, muchos de los cuales se emplean en aplicaciones biomédicas (Simon, Flahaut y Golzio 2019; Pei, Wang, Dunne y Li 2019). Lo interesante de los biopolímeros radica en que estos son biocompatibles y no representan riesgo alguno para el paciente, en cuanto a toxicidad y reacción adversa biológica. Además, con el tiempo, el biopolímero se reabsorbe, degradándose paulatinamente a medida que se forma el nuevo tejido. La síntesis de tejido y las estructuras biológicas *in vitro* más complejas, demandan un mayor conocimiento no solo de la estructura celular sino también de otros factores inherentes a la célula como la temperatura, los nutrientes, los metabolitos a suministrar, el nivel de pH y la oxigenación, los factores de crecimiento, la presión osmótica, la tensión cortante y los estímulos fisicoquímicos, entre otros. Estos aspectos son clave para comprender la compleja dinámica celular de cualquier órgano o tejido.

La ingeniería de tejidos, a diferencia de los xenotrasplantes, no usan animales, sino biorreactores, los cuales permiten mantener las condiciones específicas e ideales del cultivo celular; esto facilita su control continuo, además de introducir diferentes estímulos en esas condiciones, y se minimiza el problema bioético en el uso de animales y de los posibles efectos sobre la transferencia de enfermedades interespecie, al igual que en la toma de decisiones sobre recibir órganos de un cadáver humano, entre otros órganos y tejidos.

Con disciplinas como la nanomedicina y la nanotecnología combinadas con la IT, se prometen grandes avances, tanto así, que es posible que en un futuro no muy lejano se obtengan órganos o extremidades, de forma rutinaria, en un laboratorio. De hecho, existen proyectos en curso para obtener órganos artificiales tridimensionales a partir de la impresión celular (César-Juárez et al. 2018), que han mostrado su viabilidad en lo técnico, lo tecnológico, en costos, tiempo y seguridad. Todo esto gira en torno a que la impresión tridimensional crea una matriz antes de trasplantar células o tejidos, es decir, se crea un andamiaje estructural sobre la cual se depositan las células para que inicien su duplicación y diferenciación sobre la misma, hasta recubrirla totalmente. Esta técnica permite desarrollar páncreas bioartificiales (Mouré et al. 2018), acelerar el crecimiento de un músculo para salvar una extremidad o facilitar una reconstrucción facial completa, al igual que sintetizar piel, hueso y retina, entre otros.

El principal problema de esta tecnología está en que, por el momento, no permite crear un órgano por el que circule la sangre, aunque sí puede imprimir un tejido de cinco centímetros de grosor (como un riñón) en sólo dos horas, incluidos los vasos sanguíneos principales. El próximo paso estaría en imprimir las partes minúsculas de un órgano, justamente aquellas que lo hacen funcionar a partir de las células madre. Sobre esto ya hay adelantos y se obtuvo el primer útero artificial funcional por impresión 3D (Munaz et al. 2016).

Técnica CRISPR

Una opción científica que ha venido tomando fuerza en los últimos años es la técnica CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas), que plantea una serie de procedimientos que están revolucionando la modificación genómica (Bondy-Denomy et al. 2013). La técnica se basa en la defensa inmunitaria de las bacterias y es más rápida, barata y fácil que las técnicas antiguas. Se basa en una enzima llamada *Cas9* del sistema defensivo de la bacteria *Streptococcus*, que utiliza ARN como guía hacia su secuencia de ADN correspondiente (Álvarez Barreto 2009). Con esta técnica se ha conseguido manipular el genoma de células vegetales y animales (Knox 2015; Skennerton, Imelfort y Tyson 2013) para conseguir nuevas variedades, en cuestión de meses, en contraposición a los métodos tradicionales que tardaban años.

Con este desarrollo se busca, entre otras cosas, alterar genes humanos con el fin de crear nuevas terapias génicas hasta obtener órganos completamente funcionales. Entraña un riesgo y es que podría provocar cambios no deseados en el ADN que pueden pasar inadvertidos (Ledford 2018). El problema de trabajar con esta técnica surge no en lo técnico sino en lo bioético, debido a que no hay restricción alguna en emplear la herramienta de edición genética CRISPR para lo que se desee en términos genéticos, modificando células u organismos, lo que incluiría bebés de diseño (Greely 2019), bioterrorismo, etcétera. Un reciente descubrimiento de una versión mejorada de CRISPR denominada edición de calidad (*prime editing*), permite reescribir mutaciones genéticas sin acortar la cadena de ADN (Regalado 2019b). Con esta nueva versión, se emplea una proteína modificada que puede transformar una letra de ADN en otra, así como eliminar o adicionar fragmentos de ADN a conveniencia. Por consiguiente, se podrían reparar errores genéticos hereditarios y, en consecuencia, minimizar cualquier enfermedad que comprometa órganos o tejidos.

Un aspecto importante reside en el grado de certeza de esta técnica CRISPR con respecto a la eliminación y reordenamientos del ADN, ya que según la evidencia, su uso compromete grandes cadenas de ADN en el proceso. Es por ello que empresas biotecnológicas que emplean la edición genética para crear órganos de cerdo y terapias basadas en CRISPR, están estudiando con detenimiento los diferentes tipos de supresión genética para evaluar su potencial peligro. Frente a esta disyuntiva, en los últimos años, se están desarrollando métodos de detección sensibles, así como enzimas *Cas9* modificadas y mejores protocolos de entrega que limitan este tipo de daño (Kosicki, Tomberg y Bradley 2018; Lima, Martínez, Soberón y Cornejo Plaza 2018).

Para el 2020 se esperaba la técnica CRISPR 2.0, cien por ciento operativa —una versión más precisa que CRISPR-Cas9— que permite editar una sola base de ADN reescribiéndolo, lo que en teoría podría curar miles de mutaciones asociadas directamente a enfermedades, pero debido a la pandemia del Covid-19, este desarrollo se ha postergado para los próximos años. Ahora, con esta variante de CRISPR se pueden realizar reparaciones a segmentos más pequeños del genoma, mediante la técnica denominada edición de bases de ADN y ARN, en la que se cambia o se elimina una base nitrogenada, sin realizar corte alguno sobre la estructura del ADN. A diferencia de la técnica CRISPR-Cas9, esta realiza cortes bicatenarios en el ADN que permiten la inserción de material genético extra o eliminar segmentos, de ser necesario (Fu et al. 2019). Con CRISPR 2.0 se pueden corregir mutaciones puntuales a nivel molecular, que como Mullin (2017) señala, representan 32 000 de los 50 000 cambios en el genoma humano conocidos por su asociación con enfermedades. Por consiguiente, con esta técnica se espera hacer frente a diversos tipos de enfermedades que anualmente cobran cientos de miles de vidas en el mundo. También, es una técnica que abre nuevos caminos de exploración para crear órganos manipulando directamente el ADN, a una escala jamás imaginada.

Otro avance relacionado es la regulación genética enfocada a la expresión de genes en tejidos humanos sanos, con el fin de conocer cómo una misma secuencia de ADN, que está presente en la mayoría de las células del cuerpo humano, puede generar una diversidad de tejidos con diferentes funciones. El consorcio Expresión del Genotipo Tisular (GTEx, por sus siglas en inglés) tiene como objetivo responder a esta pregunta usando una estrategia llamada cartografiado de los locus de caracteres cuantitativos de expresión (eQTL) (Ward 2018, 14).

Cabe anotar que con los avances permanentes que se están dando de manera recurrente en disciplinas como la nanomedicina (Freitas 1999), la proteómica (Lovric 2011), la genómica funcional (Ramírez Bello 2016) y la bionanotecnología, entre otras disciplinas, ya se emplean técnicas de CRISPR-Cas9 y CRISPR 2.0, por lo que es muy probable que la obtención de órganos, tejidos y extremidades artificiales sea un hecho antes del 2025, relegando a un segundo plano el uso de los xenotrasplantes, potenciándose y refinando otras técnicas menos controversiales y más versátiles, como lo es la ingeniería de tejidos.

La técnica CRISPR permite realizar en las células la reprogramación, restauración y regeneración de tejido a partir de mezclas de ADN, ARN y proteínas, que promete la creación de extremidades y órganos e incluso, la regeneración neuronal. Aunque las pruebas se han realizado en animales, las pruebas en humanos serán un hecho dentro de poco tiempo, abriendo con ello la oportunidad para muchos de recuperar sus extremidades, suplir órganos e incluso recobrar sus funciones mentales. Para ello se emplea la técnica de nanotransfección tisular que, según Makin (2018, 9), utiliza un chip que alberga una matriz de canales que aplican campos eléctricos a células aisladas, minimizando su daño celular o estrés, permitiendo inyectar de manera controlada ADN en su interior para modificar fragmentos específicos. Esta técnica es prometedora, tal y como se expone más adelante, debido al daño mínimo que se genera a la propia célula o a sus vecinas.

De acuerdo con el experimento en ratones, se prepara un coctel genético para obtener células endoteliales, que son los componentes fundamentales de los vasos sanguíneos, a partir de células cutáneas. Al ser inyectadas las células endoteliales, se crean nuevos vasos que reactivan el riego sanguíneo en la zona lesionada y con ello se inicia el proceso regenerativo, que a la vez segrega material de reprogramación a través de vesículas extracelulares que penetran hasta las capas más profundas del tejido.

Nanotecnología y nanomedicina

La nanotecnología y la nanomedicina, en conjunto con otras disciplinas relacionadas con las nanociencias, aúnan esfuerzos para el diseño, construcción, crecimiento, modificación y mantenimiento de tejido artificial con fines de crear órganos artificiales completamente funcionales, con un rango mínimo de complicaciones al ser transplantados, e incluso para recomponer de forma molecular y celular *in vivo* e *in situ* un órgano o tejido dañados.

La ingeniería de tejidos se nutre de la nanotecnología; su aporte radica en que no descarta la posibilidad de obtener *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, tejidos u órganos. Esto se logra mediante la síntesis desde la estructura molecular, por lo que el grado de compatibilidad con el cuerpo receptor sería del cien por ciento, así los costos y tiempo de los procesos serían menores en contraposición al de los xenotrasplantes. Tampoco se sacrificaría en el proceso ningún animal y se garantizaría la seguridad del paciente, con un tiempo de recuperación muy corto.

El reto es grande más no imposible. Por ejemplo, existen investigaciones con respecto al desarrollo de matrices extracelulares sintéticas y naturales (matrices de fibras poliméricas naturales, como el colágeno) (Bhattacharai et al. 2018), que permiten el cultivo de diferentes tipos de células, incluyendo las óseas, con un alto grado de fiabilidad. Esto se logra mediante una adaptación de las propiedades mecánicas y químicas de la matriz, tales como: resistencia para soportar el peso de las células y adhesión de las mismas, buena porosidad para permitir la difusión de los nutrientes, ser inocua y biodegradable para el organismo, entre otras propiedades. Por consiguiente, la viabilidad de reparación, mantenimiento y sustitución de tejidos, e incluso de órganos dañados, es viable. Existe la posibilidad de construir nanoestructuras plásticas, sobre las que se podrían cultivar *in vitro* nuevos tejidos y órganos, con la firma genética de cada paciente, por lo que tendrían “repuestos”, de ser necesario.

Para el caso de la ingeniería de tejidos a nivel óseo, tradicionalmente los defectos han sido tratados mediante implante de tejidos autólogos (Chaves-Rodríguez et al. 2014), alógenos o xenogénicos (Villareal Gómez, Cornejo Bravo y Vera Graziano 2015) o implantando materiales sustitutos. Así, con la nanotecnología, el pensar en reconstruir un órgano *in vitro* e *in vivo* puede ser una realidad, en muy poco tiempo, mediante la ingeniería de tejidos inyectables (Braddock et al. 2001; Márquez-Díaz 2013). Lo ideal de estas técnicas es que los nuevos biomateriales, nanomateriales u órganos deben ser confiables, evitar el rechazo inmunológico, sumado al desarrollo de sistemas de fabricación avanzados y seguros que permitan la producción de matrices tridimensionales con distribución espacial controlada de nanomateriales, microestructuras, nanoestructuras y factores de crecimiento, entre otros.

Con la ayuda de la nanotecnología ya se han realizado avances en la técnica de prototipado rápido CAD o de impresión tridimensional y en 4D; con ello se espera replicar estructuras jerárquicas y porosas de los tejidos naturales a un nivel sin precedentes, dentro de poco tiempo. Lo que implica recrear un órgano o tejido muscular a partir de las propias células del paciente no es una utopía. Quizás, dentro de algunos años se tendrá una máquina que sea capaz de realizar esta tarea en hospitales (Aimar, Palermo e Innocenti 2019), en pequeños centros de salud, incluso en el campo militar (Li, Duan, Zhao y Luo 2019) o en estaciones espaciales.

Una opción que se está entretejiendo para la obtención de órganos y xenoinjertos, son los denominados organoides, que en esencia son cultivos tridimensionales de tejido a partir de células madre embrionarias (CME) o de células madre pluripotentes inducidas (CMPI) (Workman et al. 2017). En la actualidad la producción de los organoides se está perfeccionando y se ofrecen modelos cada vez más complejos para estudiar el desarrollo embrionario y las enfermedades humanas, además de proporcionar potentes herramientas para los tratamientos personalizados (Eisenstein 2018, 76). Esta técnica promete grandes avances en IT, debido a que ya se obtienen ramificaciones propias de las vías respiratorias, ciertos tipos de células cerebrales, conductos y túbulos del hígado y páncreas, tejido del corazón, intestino y ojo, entre otros.

Otra técnica a mencionar es la reprogramación celular mediante mezclas de ADN, ARN y proteínas, por medio de la nanotransfección tisular (Gallego-Pérez et al. 2017). Tradicionalmente, se han empleado técnicas como el transporte de genes modificados a través de virus y la electroporación generalizada. Esta última técnica emplea un campo eléctrico para estimular la apertura de las membranas celulares y así permitir el paso de los genes y proteínas modificados. Con la técnica de nanotransfección tisular se emplea un chip que, parafraseando a Makin (2018), contiene una matriz de microcanales que aplican campos eléctricos localizados a las células aisladas, por lo que solo se altera una fracción

de la superficie celular, en la que se inyecta el ADN, controlando de paso la dosis suministrada. Lo interesante de esta técnica es que permite transformar un coctel genético en células especializadas, por ejemplo, de células cutáneas a células endoteliales, o de vesículas extracelulares y neuronas.

Nanobioética

Márquez-Díaz (2008) define la nanobioética como el bios del ethos, a pequeña escala, o la ética de la vida a nanoescala. La nanobioética cubre un amplio espectro de disciplinas que, de una u otra manera, tienen nexos en cuanto a su relación, manipulación, contacto (directo e indirecto) y creación de la vida, en sus diferentes escalas. Dicho esto, la nanobioética se relaciona con las tecnologías disruptivas de las nanociencias y la nanotecnología, donde cada técnica implica obtención, tratamiento o modificación molecular-celular, a escalas nanométricas y atómicas que, como un sistema dinámico no lineal, posteriormente se amplifica a una protomolécula, protocélula y protoorganismo, y evoluciona hacia un sistema orgánico más estable o especializado, y se representa por una métrica a nivel nano, micro o meso.

Es importante clarificar que la nanobioética toma como referentes los mismos principios que la bioética contemporánea, extendiendo su radio de acción hacia las escalas nanométricas, analizando las implicaciones positivas y negativas de la nanotecnología y de las disciplinas que estudian el objeto de la vida en todas sus manifestaciones, en sistemas cerrados o abiertos. Es así que los experimentos *in vitro* no son la excepción a las implicaciones nanobioéticas en el bioma circundante porque, de una u otra manera, las modificaciones que se realizan por diversas técnicas que hacen cambios en la estructura atómica o molecular de un proto-organismo, sea este bacteriano o “viral”, van a estar diferenciados de un microorganismo natural. Aquí se debe establecer cuál va a ser su impacto y las consecuencias a mediano, corto y largo plazo, donde las leyes físicoquímicas están gobernadas por la mecánica cuántica.

Los xenotrasplantes pueden considerarse como sistemas mesoescalares que presentan un dilema antagónico desde un punto de vista científico, religioso, ambientalista y bioético, que se consideran como parte de la nanobioética. En lo científico, se compromete la estructura genética del animal provocando anomalías funcionales y morfológicas críticas, donde el riesgo para salud humana y para la sociedad, en general, es muy alto. Asimismo, las modificaciones moleculares y atómicas que buscan obtener material orgánico estructuralmente conformado, tienen un grado de incertidumbre sobre su evolución e interacción con el cuerpo humano, por lo que debe ser estudiado con detenimiento.

En cuanto al aspecto religioso, sin entrar en detalles, las religiones más representativas (Health Resources & Services Administration 2019; Muwanga 2018) están de acuerdo con los trasplantes de órganos, y consideran que la decisión está en la voluntad del paciente, en conjunto con su familia, de aceptar o no el mismo, teniendo en cuenta que se busca un bienestar mayor. Sobre esto existen diversas posiciones y discusiones bioéticas (Cotrau et al. 2019; Frutos 2015; Quesada Rodríguez 2012), ya que los xenotrasplantes, en particular, no tienen la misma aceptación que los trasplantes de órganos humanos.

Desde la mirada ambientalista, la modificación genética de una especie animal particular para que se use en los xenotrasplantes, presenta ciertas disyuntivas éticas y morales. Como lo señalan Ormandy, Dale y Griffin (2011), en el caso de los xenotrasplantes, se están desarrollando políticas que exigen una mayor vigilancia y monitoreo de los posibles impactos en el bienestar animal.

La bioética aborda las problemáticas asociadas a los trasplantes de órganos bajo cuatro grandes principios, *prima facie* (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia); desde esos principios, se estudian diversas cuestiones acerca del significado de la calidad de vida y la muerte, los valores socioculturales y cómo el ser humano percibe su relación con su cuerpo, con la naturaleza y otros seres vivos, al igual que los límites sociales que se imponen a la identidad, interrelacionado con otros aspectos de carácter biológico y clínico. Bajo esta mirada, Baquero y Alberú (2011, 1) señalan que los aspectos de orden bioético en los trasplantes de órganos han tenido una relevancia particular desde sus inicios, principalmente en la definición de criterios de muerte y en las condiciones óptimas para realizar los trasplantes.

La dignidad no es solo para el hombre sino también para cualquier ser vivo. De ahí, que se tomen en cuenta los principios básicos éticos de la experimentación animal, los cuales incluyen a los organismos genéticamente modificados (biología sintética) y las responsabilidades del investigador en estos procesos. En este punto existe una zona gris, dado que se han creado organismos parcial y totalmente artificiales, cuya normativa al respecto en cuanto a la manipulación genética no es clara, lo que da cabida a la experimentación sin restricción alguna; ejemplo de ello son las investigaciones con CRISPR-Cas9 (Miguel Beriain y Armaza Armaza 2018).

Así mismo, todo ser vivo tiene unos derechos naturales fundamentales (Pezzeta 2018) y usar animales con fines terapéuticos que demandan la muerte del animal en favor del ser humano, atenta contra estos derechos (Nava Escudero 2019, 62-65). En ese sentido, se debe creer que la vida humana prima sobre los demás organismos, sin importar el dolor y el trauma que se genere para conservarla. También, nos encontramos con algunas tendencias incipientes, no formalizadas, que verían en la compra y venta de órganos una salida moralmente aceptable desde la perspectiva de los donantes/vendedores. Desde esa perspectiva, atentar directamente contra la vida de algunos seres humanos para sustraer sus órganos y ofrecerlos en el mercado negro, al mejor postor (Chaparro 2016), podría ser aceptable, a pesar de que como lo señalan Guerra García y Márquez Cárdenas (2011, 50), la mayoría de países del mundo tienen prohibido la comercialización de órganos humanos.

Bajo este panorama es imprescindible enfocar los estudios de los trasplantes de órganos hacia otras disciplinas que actúen como alternativas a los xenotrasplantes. Es ahí, entonces, donde la ingeniería de tejidos (Serrato Ochoa, Nieto Aguilar y Aguilera Méndez 2015) y la nanobioingeniería (Risk 2015), solo por citar un par de ejemplos, son alternativas para lidiar con estos problemas, puesto que su trabajo se concentra en moléculas y células. Sin embargo, no deja de ser preocupante hasta dónde pueden llegar las investigaciones en estos campos, máxime cuando ya la selección de embriones a la carta pasó de ser una ficción a una realidad (Regalado 2019a).

Discusión

El déficit de donantes de órganos a nivel mundial condena a muchos pacientes a la muerte. Una alternativa puesta sobre la mesa, desde hace varios años, ha sido el uso de los xenotrasplantes que, aunque han tenido grandes avances, no dejan de ser una alternativa controversial por sus métodos y técnicas, sumado a los altos costos operativos. La comunidad científica que trabaja en esta línea, plantea que mientras la ciencia progresa se debe tomar lo que se tiene a mano para paliar el desabastecimiento de órganos, a pesar de las problemáticas de carácter clínico, bioético, económico y legal que cuestionan la I+D y su posterior aplicación.

Al emplear animales genéticamente modificados, en particular el cerdo, se abre una gran polémica sobre el peligro de la transferencia viral del animal al hombre. Además, el solo hecho de modificar genéticamente un cerdo para insertar genes humanos, ha hecho cuestionar si debe permitirse este tipo de experimentos o, peor aún, cultivar animales en bioreactores alimentados a través de sondas, donde partes “secundarias”, que no se emplean en los xenotrasplantes, tales como patas, cabeza, cola, etcétera, simplemente son suprimidos de la ecuación, obteniéndose un organismo amorfo.

La incidencia de la bioética (nanobioética), en conjunto con el bioderecho, en el control y gestión de órganos y tejidos artificiales genéticamente compatibles, debe moverse de manera sutil en cuanto a los desarrollos e implicaciones sobre el bioma y la regulación, respectivamente; el punto no es prohibir o restringir los desarrollos tecnológicos pero sí surge el dilema de saber hasta dónde deben llegar. Por consiguiente, los principios éticos de la experimentación animal, al igual que la responsabilidad del experimentador, deben tomarse con mesura, como expone Diéguez (2014, 76). Los xenotrasplantes, tarde o temprano, tendrán éxito y superarán las barreras mencionadas, ya sea que provengan de un primate (bonobos), de un cerdo o quizás de un nuevo organismo obtenido mediante la biología sintética.

Lo fundamental de los trasplantes de órganos, es que se está trabajando de manera paralela en encontrar nuevas opciones para lidiar con un problema de salud pública mundial. En cuanto a las otras técnicas que basan su estudio en la nanotecnología, la IT, la nanomedicina y nanobioingeniería, entre otras, las opciones están a la vista. Los desarrollos en la manipulación de los bloques de la vida abren todo un panorama, por lo que en los próximos años vendrán avances sin precedentes, trayendo un sinnúmero de posibilidades para mejorar la calidad de vida de los seres humanos a límites insospechados.

La IT está soportada por tecnologías disruptivas como los biomateriales, la biotecnología, la nanotecnología, la nanoingeniería y la biología molecular, entre otras, que permiten la combinación de células y moléculas biológicamente activas para la creación de tejidos y órganos funcionales. En esta línea se han logrado grandes avances y se espera que en pocos años se obtengan órganos completos y funcionales (por ejemplo, un corazón, un pulmón o un hígado); las técnicas van a ser mucho más refinadas y sencillas, gracias a la integración progresiva de las tecnologías disruptivas. Es por ello que la IT se ha considerado como un posible candidato de reemplazo a los xenotrasplantes, aunque actualmente juega un papel modesto en el tratamiento de trasplantes, cuyos costos son elevados. Se espera que muchos de los procedimientos que se llevan a cabo a nivel experimental pasen a la fase operativa en poco tiempo, una vez se superen las inspecciones de bioseguridad y biocompatibilidad. Entre tanto, las investigaciones han seguido permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos y la fundamentación de disciplinas como la farmacología dirigida o personalizada (Wiegel y Olyaei 2016), la proteómica y la nanomedicina, por mencionar algunas, que han hecho aportes significativos sobre el sistema inmunológico del paciente receptor para que no rechace el órgano o tejido, mejorando su calidad de vida en el proceso.

Conclusiones

En la actualidad se están explorando diversas técnicas para obtener órganos; los resultados se vienen dando de manera paulatina y muestran un panorama de esperanza para aquellas personas afectadas por diversas dolencias, bien sea por pérdida de miembros, fallas en sus órganos, enfermedades genéticas o enfermedades degenerativas. Todos esos avances convergen para mejorar la calidad de vida de la sociedad, en general.

Los nuevos materiales y tecnologías desarrolladas para la manipulación y creación de tejido a escala molecular, abren las puertas para diseñar e implantar órganos y tejidos en casi cualquier parte del cuerpo humano; el cultivo de células de piel, músculo, riñón, corazón pulmón y de otros órganos, en tres dimensiones (impresión 3D de tejido celular), por el que se cambien los órganos defectuosos o se reparen in situ los defectos celulares o genéticos, es posible. En este sentido, se presenta la posibilidad muy real de prolongar la vida humana a cientos de años, incluso, de disponer de ella digitalizándola.

Tal como van las cosas, en el futuro los pacientes tendrán varias opciones para escoger qué tratamiento o terapia es más conveniente para mejorar su estado de salud, desde el uso de un parche de células para reparar tejido a nivel superficial, hasta rehacer un órgano defectuoso mediante ensambladores moleculares que operen in vivo e in situ, en la región comprometida (Márquez-Díaz 2013; Freitas 1999). Por el momento, la mejor opción que se tiene a la mano es la de inculcar a las personas el donar voluntariamente sus órganos en pro de ayudar al prójimo. Entre tanto, la ciencia de los xenotrasplantes seguirá operativa por varios años, con todas las disyuntivas citadas, mientras que la IT y la nanomedicina muestran su valía.

Es claro que con este tipo de avances se va a generar un impacto significativo en la atención sanitaria, sumado a los cambios socioculturales que trae consigo. Tal como lo exponen Winblad y Lanner (2017), el posible uso de la CRISPR-Cas para modificar el genoma humano en un individuo, es un tema que, por supuesto, trae consigo multitud de cuestiones éticas, bioéticas y normativas. Lo cierto de todo esto es que, tarde o temprano, la modificación del genoma humano a gran escala mediante la técnica CRISPR-Cas, auspiciada por disciplinas pertenecientes a la nanotecnología como la nanobiotecnología, la proteómica y biología sintética, entre otras, van a ser un hecho. Ejemplo de ello son las investigaciones con embriones humanos (Kang et al. 2016) para el tratamiento de enfermedades genéticas. Por consiguiente, se abre un sinfín de oportunidades de investigación y desarrollo en campos críticos para la salud en cuanto a prevención y tratamiento de enfermedades genéticas e infecciosas, donde las funciones de la nanobioética y bioética se van ampliar y diversificar a límites insospechados.

Lo que plantean las tecnologías disruptivas en el plano de la salud es amplio y variado, y proyecta varios marcos de estudio para la bioética contemporánea y emergente (nanobioética), desde las que se deberán revisar los programas de trasplantes con un enfoque científico, técnico y ético. También, las herramientas de edición genética CRISPR 1.0 y 2.0 (*prime editing*) amplían sustancialmente el alcance y las capacidades de la edición del genoma (Anzalone et al. 2019) —en principio, podría corregir aproximadamente el 89 % de las variantes genéticas humanas patógenas conocidas. Con esto en mente, las técnicas empleadas en los xenotrasplantes podrán evolucionar o en su defecto, plantearse nuevas alternativas, donde el sacrificio animal no sea necesario.

Referencias

- Adamowicz, Jam, Marta Pokrywczynska, Shane Van Breda, Tomasz Kloskowski, y Tomasz Drewa. 2017. “Concise review: Tissue engineering of urinary bladder; we still have a long way to go?” *Stem Cells Translational Medicine* 6, no. 11: 2033–2043. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0101>
- Aimar, Anna, Augusto Palermo, y Bernardo Innocenti. 2019. “The role of 3D printing in medical applications: A state of the art.” *Journal of Healthcare Engineering, Special Issue*: 1-10. <https://doi.org/10.1155/2019/5340616>

- Álvarez Barreto, José F. 2009. "Regeneración ósea a través de la ingeniería de tejidos: una introducción." *RET. Revista de Estudios Transdisciplinarios* 1, no. 2: 98-109. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179214945008>
- Amalvy, Javier I. 2013. "Nanotecnología e ingeniería de tejidos." *Ciencia e Investigación* 63, no. 3: 35-40.
- Amaya V, Elkin F, y Jeannette Navarrete. 2014. "Del alotransplante al xenotransplante: la compatibilidad antigénica donante-receptor por medio del Complejo Mayor de Histocompatibilidad CMH." *Nova* 4, no. 6: 84-93. <http://doi.org/10.22490/24629448.364>
- Ángeles, Alejandro de los, Nam Pho, y D. Eugene Redmond, Jr. 2018. "Generating human organs via interspecies chimera formation: Advances and barriers." *Yale Journal of Biology and Medicine* 91, no. 3: 333-342.
- Anzalone, Andrew V., Peyton B. Randolph, Jessie R. Davis, Alexander A. Sousa, Luke W. Koblan, Jonathan M. Levy, Peter J. Chen, Christopher Wilson, Gregory A. Newby, Aditya Raguram, y David R. Liu. 2019. "Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA." *Nature*, no. 576: 149-157. <http://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>
- Aristizábal, Ana María, Yuliana Castrillón, Tatiana Gil, David Restrepo, Marcela Guevara, Katherine Solano, Karen Torres, Santiago Cuenca, Jhon Ortíz, y Gabriel J. Echeverri. 2017. "Manejo actual del donante potencial de órganos y tejidos en muerte cerebral: guía de manejo y revisión de la literatura." *Rev Colomb Cir*, 32, no. 2: 128-45.
- Astúa, Alejandro, y Alicia Lorenti. 2014. "Cultivo de células de piel humana sobre un soporte polimérico artificial y un soporte acelular derivado de vejiga porcina." *Tecnología en Marcha. Ingeniería de Tejidos*, edición especial: 5-14.
- Baker, Hannah B., John P. McQuilling, y Nancy M.P. King. 2016. "Ethical considerations in tissue engineering research: Case studies in translation." *Methods* 99, (15 April): 135–144. <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.08.010>
- Baquero, Ashley, y Josefina Alberú. 2011. "Desafíos éticos en la práctica de trasplantes en América Latina: Documento de Aguascalientes." *Revista Nefrología* 1, no. 3: 275-285. <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10820>
- Baumgartner, Helmut, Volkmar Falk, Jeroen J. Bax, Michele DeBonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, Bernard Iung, et al. 2018. "Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías." *Revista Española de Cardiología* 71, no. 2: 110.e1–110.e47. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.014>
- Bazán, Manuel, Noel González Jiménez, y Lourdes Delgado Bereijo. 2004. "Xenotransplante: Estado actual, limitantes y expectativas." *Revista Cubana Cir* 43, no. 2.
- Beltrán, Nohra, y Claudia González de la Rosa. 2016. *Técnicas de cultivos celulares e ingeniería de tejidos*. México, D. F: Editorial Autónoma Metropolitana.
- Bhatia, Saurabh. 2016. "Nanoparticles Types, Classification, Characterization, Fabrication Methods and Drug Delivery Applications." En *Natural Polymer Drug Delivery Systems*, 33-93. Switzerland: Springer. http://doi.org/10.1007/978-3-319-41129-3_2

- Bhattarai, Deval Prasad, Ludwig Erik Aguilar, Chan Hee Park, y Cheol Sang Kim. 2018. "A Review on Properties of Natural and Synthetic Based Electrospun Fibrous Materials for Bone Tissue Engineering." *Membranes* 8, no. 3: 62. <http://doi.org/10.3390/membranes8030062>
- Bondy-Denomy, Joe, April Pawluk, Karen L. Maxwell, y Alan R. Davidson. 2013. Bacteriophage genes that inactivate the CRISPR-Cas bacterial immune system. *Revista Nature* 493: 429–432. <http://doi.org/10.1038/nature11723>
- Braddock, Martin, Parul Houston, Callum Campbell, y Patrick Ashcroft. 2001. Born again bone: tissue engineering for bone repair. *News Physiol Sci* 16, no. 1: 208–213. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2001.16.5.208>
- Brummel-Ziedins, Kathleen, y Kenneth Mann. 2018. "Molecular basis of blood coagulation". En *Hematology* (Seventh Edition), Editado por Ronald Hoffman, Edward Benz, Leslie Silberstein, Helen Heslop, Jeffrey Weitz, John Anastasi, Mohamed Salama, Syed Ali Abutalib, 1885-1905. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00126-8>
- Calne, Roy Yorke. 2001. "The future of organ transplantation: from the laboratory to the clinic." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 356, no. 1409: 767–771. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0848>
- Cao, Liang, Chenyang Li, y Tim Mueller. 2018. "The Use of Cluster Expansions to Predict the Structures and Properties of Surfaces and Nanostructured Materials." *Journal of Chemical Information and Modeling* 58, no 12: 2401-2413. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00413>
- Castañeda, Mario. 2005. "Trasplantes celulares: De terapia celular a células autólogas personalizadas." *Revista Acta Médica Grupo Ángeles* 3, no. 2: 125-128. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=2136>
- César-Juárez, Ángel Adrián, Anell Olivos-Meza, Carlos Landa-Solís, Víctor Hugo Cárdenas-Soria, Phaedra Suriel Silva-Bermúdez, Carlos Suárez Ahedo, Brenda Olivos Díaz, y José Clemente Ibarra-Ponce de León. 2018. "Uso y aplicación de la tecnología de impresión y bioimpresión 3D en medicina." *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 61, no. 6: 43-51.
- Chaparro, Germán, R. 2016. "El mercado de órganos humanos." *Semestre Económico* 19, no. 39: 113-130. <https://doi.org/10.22395/seec.v19n39a5>
- Poole, Charles P, y Frank J. Owens. (2007) *Introducción a la nanotecnología*. Barcelona: Reverté.
- Chaves-Rodríguez, María Inés, Laura A. Calvo-Castro, Ricardo Alvarado-Meza, Olman Madrigal-Monge, Andrea Ulloa-Fernández, y Carolina Centeno-Cerdas. 2014. "Sustitutos e injertos de piel desarrollados por ingeniería de tejidos". *Tecnología en Marcha* 28, no. S1: 46-57. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/tem/v28s1/0379-3982-tem-28-s1-46.pdf>
- Cooper, David. 2015. "The case for xenotransplantation." *Clinical transplantation* 29, no. 4: 288–293. <http://doi.org/10.1111/ctr.12522>
- Cotrau, Petru, H, Viviana Hodosan, Adriana Vladu, Cristian Daina, Lucia Georgeta

- Daina, y Carmen Pantis. 2019. "Ethical, Socio-Cultural and Religious Issues in Organ Donation." *Maedica* 14, no. 1: 12–14. <http://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.1.12>
- Cozzi, Emanuele, Farah Bhatti, Michael Schmoeckel, Gilda Chavez, Kenneth G. C. Smith, Afzal Zaidi, John R. Bradley, et al. 2000. "Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts." *Transplantation* 70, no. 1: 15-21.
- Diéguez, Antonio. 2014. "Biología sintética, transhumanismo y ciencia bien ordenada." *Revista Viento Sur*, no. 131: 71-80. <https://vientosur.info/spip.php?article8829>
- Eisenstein, Michael. 2018. "Organoides: los constructores del cuerpo." *Revista Investigación y Ciencia*, no. 499: 76-81.
- Eivazzadeh-Keihan Reza, Ali Malekia, Miguel de la Guardia, Milad Salimi Bani, Karim Khanmohammadi Chenab, Paria Pashazadeh-Panahid, Behzad Baradaran, Ahad Mokhtarzadeh, y Michael R. Hamblin. 2019. "Carbon based nanomaterials for tissue engineering of bone: Building new bone on small black scaffolds." *Journal of Advanced Research* 18, (July): 185-201. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.011>
- Ekser, Burcin, David K. C. Cooper, y A. Joseph Tector. 2015. "The need for xenotransplantation as a source of organs and cells for clinical transplantation." *International Journal of Surgery* 23, no. Part B: 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2015.06.066>
- Flórez Cabrera, Adriana, Martha Isabel González Duque, y Marta Raquel Fontanilla. 2017. "Terapias celulares y productos de ingeniería de tejidos para el tratamiento de lesiones condrales de rodilla." *Rev. Colomb. Biotecnol* 19, 2: 119-131. <http://dx.doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.70276>
- Freitas, Robert A. Jr. 1999. *Nanomedicine*. Palo Alto, California: Landes Bioscience.
- Freitas Coelho, Gustavo Henrique de, y Alcino Eduardo Bonella. 2019. "Donación de órganos y tejidos humanos: el trasplante en España y en Brasil." *Revista Bioética* 27, no. 3: 419-429. <https://dx.doi.org/10.1590/1983-80422019273325>
- Frolíková, Michaela, Romana Stopková, Jana Antalíková, Peter M. Johnson, Pavel Stopka, y Kateřina Dvořáková-Hortová. 2011. "Role of complement regulatory proteins CD46, CD55 and CD59 in reproduction." *Journal of Vertebrate Biology* 61, no. 1: 84–94. <https://doi.org/10.25225/fozo.v61.il.a12.2012>
- Frutos, Miguel de. 2015. "Ética en donación de órganos: una alianza rentable." *Cuadro Médico Forense* 21, no. 1-2: 50-56. <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-76062015000100007>
- Fu, Hengxia, Mengmeng Zhang, Jiangnan Qin, Wei Luo, y Bin Wang. 2019. "Studying the Features of CRISPR Loci in *Stenotrophomonas*." *International Journal of Sciences* 8, no. 3: 88-93. <http://doi.org/10.18483/ijSci.1978>
- Fuica, Simone, y Ximena Palacios-Espinosa. 2016. "Significados atribuidos por el paciente trasplantado al órgano recibido, al donante, a la vida y a la muerte." *Pensamiento Psicológico* 14, no. 2: 19-32. <http://doi.org/10.11144/Javerianacali.PPSI14-2.sapt>

- Gallego-Pérez, Daniel, Durba Pal, Subhadip Ghatak, Veysi Malkoc, Natalia Higuera-Castro, Surya Gnyawali, Lingqian Chang, et al. 2017. "Topical tissue nano-transfection mediates non-viral stroma reprogramming and rescue." *Nature Nanotechnology* 12, no. 10: 974–979. <https://doi.org/10.1038/nnano.2017.134>
- Gómez-Rázuri, Katherine, José Ballena-López, y Franco León-Jiménez. 2016. "Mitos sobre la donación de órganos en personal de salud, potenciales receptores y familiares de potenciales donantes en un hospital peruano: Estudio cualitativo." *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 33, no. 1: 83-91. <http://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.331.2011>
- González-Vera, Juan A., y May C. Morris. 2015. "Fluorescent Reporters and Biosensors for Probing the Dynamic Behavior of Protein Kinases." *Proteomes* 3, no. 4: 369-410. <http://doi.org/10.3390/proteomes3040369>
- Greely, Henry T. 2019. "CRISPR'd babies: human germline genome editing in the 'He Jiankui affair'". *Journal of Law and the Biosciences* 6, no. 1: 111-183. <https://doi.org/10.1093/jlb/lz010>
- Guerra González, Jorge. 2010. *Infection Risk and Limitation of Fundamental Rights by Animal-To-Human Transplantations*. Hamburg, Germany: Dr. Kovac.
- Guerra García, Yolanda M., y Márquez Cárdenas, Álvaro, 2011. "Bioética, trasplante de órganos y derecho penal en Colombia." *Prolegómenos. Derechos y Valores* 14, no. 28: 45-59. <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/dere/article/view/2378/2075>
- Health Resources & Services Administration (HRSA). 2019. "Religión y donación de órganos." Health Resources & Services Administration. Consultado el 23 de noviembre de 2019. <https://donaciondeorganos.gov/sobre/donantes/2aje/reli%C3%B3n.html>
- Izpisúa, Juan. 2017. "Órganos humanos fabricados." *Investigación y Ciencia*, no. 484: 26-32.
- Kang, Xiangjin, Wenyin He, Yuling Huang, Qian Yu, Yaoyong Chen, Xingcheng Gao, Xiaofang Sun, y Yong Fan. 2016. "Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing." *Journal of assisted reproduction and Genetics*, no. 33: 581-588. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0710-8>
- Knox, Margaret. 2015. "La edición genética, más precisa." *Investigación y Ciencia*, no. 461: 8-22.
- Kosicki, Michael, Kärt Tomberg, y Allan Bradley. 2018. "Repair of double-strand breaks induced by CRISPR–Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements." *Nature Biotechnology* no. 36: 765–771. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>
- Ledford, Heidi. 2018. "CRISPR gene editing produces unwanted DNA deletions." *Nature*, julio 16, 2018. <https://www.nature.com/articles/d41586-018-05736-3>
- Li, Jiayi, Chenghong Duan, Minghuang Zhao, y Xiangpeng Luo. 2019. "A Review of Metal Additive Manufacturing Application and Numerical Simulation." *IOP*

- Conference Series: Earth and Environmental Science*, no. 252: 1-15. <http://dx.doi.org/10.1088/1755-1315/252/2/022036>
- Lima, Natacha Salomé, Gustavo Martínez, María Victoria Soberón, y María Isabel Cornejo Plaza. 2018. "Perspectivas de la edición genética (CRISPR/Cas9)." *Reproducción* 33, no. 4: 33-37.
- Lovric, Josip. 2011. *Introducing proteomics. From concepts to sample separation, mass spectrometry and data analysis*. Garsintogton, UK: Wiley.
- Makin, Simon. 2018. "Reprogramar, restaurar y regenerar. Una innovadora técnica para los tejidos mediante infusiones de ADN." *Investigación y Ciencia*, no. 496: 9.
- Marcelo R. 2015. "Nanobioingeniería: Historia y futuro". *TecnoLógicas* 18, no. 34: 1-3. <http://doi.org/10.22430/22565337.216>
- Rocha Rangel, Enrique, José Amparo Rodríguez García, Enrique Martínez Peña, y Juan López Hernández, 2012. "Biomimética: innovación sustentable inspirada por la naturaleza." *Investigación y Ciencia*, no. 54: 56-61. <https://investigacion.uua.mx/RevistaYc/archivo/revista55/Articulo%207.pdf>
- Márquez-Díaz, Jairo Eduardo. 2008. "Nanobioética, nanobiopolítica y nanotecnología." *Revista Salud Uninorte* 24, no. 1: 140 - 157. <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/3824/5746>
- Márquez-Díaz, Jairo Eduardo. 2013. *Nanotecnología. ciencia a escala atómica y molecular*. Barcelona: Editorial Académica Española.
- Martínez-Mier, Gustavo, Sandro F. Ávila-Pardo, Andrés Irigoyen-Castillo, Antonio Rodríguez-Fernández, Luis A. Jiménez-López, y Vionnet Varela-Pérez. 2016. "Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz." *Revista Mexicana de Trasplantes* 5, no. 3: 113-119. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68961>
- Aguilar Méndez, Claudia, María Guadalupe Suárez Vázquez, y Ana Guadalupe Pinson Guerra. 2002. "Participación de enfermería en la coordinación de trasplantes de órganos." *Archivos de Cardiología de México* 72, no. 1: 241-246. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=10829>
- Miguel Beriain, Iñigo de, y Armaza Armaza, Emilio. 2018. "Un análisis ético de las nuevas tecnologías de edición genética: el CRISPR-Cas9 a debate." *Anales de la Cátedra Francisco Suárez* 52: 179-200. <https://revistaseug.ugr.es/index.php/acfs/article/view/6555>
- Mojica, Francisco J. M., y Almendros, Cristóbal. 2017. "El descubrimiento del sistema CRISPR-Cas. Edición genética CRISPR". *Investigación y Ciencia*, no. 493: 21-28.
- Molina, María Isabel, Paola Andrea Toro, Eliana Manzi, Diana Dávalos, Karen Torres, Ana María Aristizábal, Catalina Gómez, Gabriel J. Echeverri. 2018. "Principales causas de negativa familiar a la donación de órganos y tejidos: 10 años de experiencia en un centro latinoamericano." *Nefrología* 38, no. 2: 225-227. <http://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.004>

- Mouré, Anne, Elodie Bacou, Steffi Bosch, Dominique Jegou, Apolline Salama, David Riochet, Olivier Gauthier, et al. 2018. "Extracellular hemoglobin combined with an O₂-generating material overcomes O₂ limitation in the bioartificial pancreas." *Biotechnology and Bioengineering* 5, no. 116: 1176-1189. <https://doi.org/10.1002/bit.26913>
- Mullin, Emily. 2017. "CRISPR 2.0, capaz de editar una sola base de ADN, podría curar decenas de miles de mutaciones." *MIT Technology Review*, octubre 27, 2017. <https://www.technologyreview.es/s/9699/crispr-20-capaz-de-editar-una-sola-base-de-adn-podria-curar-decenas-de-miles-de-mutaciones>
- Mullin, Emily. 2018. "Este corazón artificial ultrasimple aspira a acabar con los trasplantes." *MIT Technology Review*, marzo 26, 2018. <https://www.technologyreview.es/s/10081/este-corazon-artificial-ultrasimple-aspira-acabar-con-los-trasplantes>
- Munaz, Ahmed, Raja K.Vadivelu, James St. John, Matthew Barton, Harshad Kamble, y Nam-Trung Nguyen. 2016. "Three-dimensional printing of biological matters." *Journal of Science: Advanced Materials and Devices* 1, no. 1: 1-17. <http://doi.org/10.1016/j.jsamd.2016.04.001>
- Muwanga, Tracy Sheila Namirembe. 2018. "Overcoming religious and cultural obstacles to organ donation: a rights-based approach." Tesis de grado, Universidad de Pretoria.
- Nava Escudero, Cesar. 2019. "Los animales como sujetos de derecho." *Derecho Animal (Forum of Animal Law Studies)* 10, no. 3: 47-68. <https://doi.org/10.5565/rev/da.444>
- Nguyen, Katie. 2015. "El mercado negro de órganos humanos, objetivo del tratado contra el tráfico." *Reuters*, marzo 26, 2015. <http://es.reuters.com/article/entertainmentNews/idESKBN0MM2NG20150326>
- Ormandy, Elisabeth H., Julie Dale, y Gilly Griffin. 2011. "Genetic engineering of animals: Ethical issues, including welfare concerns". *The Canadian Veterinary Journal* 52, no. 5: 544-550.
- Pei, Baoqing, Wei Wang, Nicholas Dunne, y Xiaoming Li. 2019. "Applications of Carbon Nanotubes in Bone Tissue Regeneration and Engineering: Superiority, Concerns, Current Advancements, and Prospects." *Nanomaterials* 9, no. 1501: 1-39. <http://doi.org/10.3390/nano9101501>
- Pezzeta, Silvina. 2018. "Derechos fundamentales para los demás animales. Espejismo, igualdad y justicia interespecies." *Lecciones y Ensayos*, no 100: 69-104.
- Qasba, Pradman K., Boopathy Ramakrishnan, Elizabeth Boeggeman. 2008. "Structure and Function of β 1,4-Galactosyltransferase." *Current Drug Targets* 9, no. 4: 292-309. <http://doi.org/10.2174/138945008783954943>
- Quesada Rodríguez, Francisco. 2012. "Filosofía del cuerpo de Jean-Luc Nancy y Bioética de la trasplantología." *Revista Latinoamericana de Bioética* 12, no. 2: 20-29. <https://doi.org/10.18359/rlbi.957>
- Ramírez Bustamante, Juan Pablo. 2016. "La problemática de la obtención de órganos de cadáveres." *Univ. Estud. Bogotá*, no. 13: 117-138.

- Ramírez Bello, Julián. 2016. *Genómica estructural y funcional en las enfermedades multifactoriales*. México D. F: Leea Editorial.
- Ratner, Buddy, Allan S. Hoffman, Frederick J. Schoen, y Jack E. Lemons. 2013. *Biomaterials Science*. Waltham, MA: Academic Press.
- Regalado, Antonio. 2019a. “La era Gattaca: así funciona el test de ADN para elegir el mejor embrión.” *MIT Technology Review*, noviembre 20, 2019. <https://www.technologyreview.es/s/11617/la-era-gattaca-asi-funciona-el-test-de-adn-para-elegir-el-mejor-embrión>
- Regalado, Antonio. 2019b. “Una versión de CRISPR para curar casi cualquier enfermedad genética.” *MIT Technology Review*, octubre 25, 2019. <https://www.technologyreview.es/s/11564/una-version-de-crispr-para-curar-casi-cualquier-enfermedad-genetica>
- Requena-Herrera, María P, Enrique O. Bedoya-Ismodesa, y Alonso Soto. 2018. “Seguridad hepática de maraviroc en pacientes coinfectados con VIH y hepatitis C y/o B.” *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 36, no. 6: 391. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.11.011>
- Serrato Ochoa, Deyanira, Renato Nieto Aguilar, y Asdrúbal Aguilera Méndez. 2015. “Ingeniería de tejidos. Una nueva disciplina en medicina regenerativa.” *Investigación y Ciencia* 23, no. 64: 61-69.
- Shadjou, Nasrin, Mohammad Hasanzadeh, y Balal Khalilzadeh. 2017. “Graphene based scaffolds on bone tissue engineering.” *Bioengineered* 9, no. 1: 38–47. <http://doi.org/10.1080/21655979.2017.1373539>
- Simon, Juliette, Emmanuel Flahaut, y Muriel Golzio. 2019. “Overview of Carbon Nanotubes for Biomedical Applications.” *Materials*, 12, no. 624: 1-21. <http://doi.org/10.3390/ma12040624>
- Skenneron, Connor, Michael Imelfort, y Gene Tyson. 2013. Crass: identification and reconstruction of CRISPR from unassembled metagenomic data. *Nucleic Acids Research* 41, no. 10: 1-10. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt183>
- Sorzano, C. O. S, A. Jiménez, J. Mota, J. L. Vilas, D. Maluenda, M. Martínez, E. Ramírez-Aportela, et al. 2019. “Survey of the analysis of continuous conformational variability of biological macromolecules by electron microscopy.” *Acta Crystallographica* F75: 19-32. <https://doi.org/10.1107/S2053230X18015108>
- Hardingham, Tim, Simon Tew, y Alan Murdoch. 2002. “Tissue engineering: chondrocytes and cartilage.” *Arthritis Research & Therapy* 4, no. 3: 63-68. <https://doi.org/10.1186/ar561>
- Valero-Valdivieso, Manuel Fernando, Yamileth Ortigón, y Yomaira Uzcátegui. 2013. “Biopolímeros: avances y perspectivas.” *Revista Dyna* 80, no. 181: 171-180. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/dyna/article/view/20642/45329>
- Vega Robledo, Gloria Bertha. 2009. “Inmunología para el médico general. Complejo mayor de histocompatibilidad.” *Revista Facultad Medicina UNAM* 52, no. 2: 86-89.

- Vial Correa, Juan de Dios, y Elio Sgreccia. 2016. “La Perspectiva De Los Xenotransplantes. Aspectos científicos Y Consideraciones éticas”. *ARS MEDICA Revista De Ciencias Médicas* 33, no. 1: 129-55. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v33i1.248>
- Villareal Gómez, Luis Jesús, José Manuel Cornejo Bravo, y Vera Graziano, Ricardo. 2015. *Biocompatibilidad de implantes para Regeneración de Tejido Duro. Andamios de poli(lactida) con Hidroxiapatita pura e Injertada*. México D. F.: Publicia.
- Ward, Michlle. 2018. “El código de la regulación genética.” *Investigación y Ciencia*, no. 499: 13-15.
- Watson, Rachel, Emma Wearmouth, Amy-Claire McLoughlin, Arthur Jackson, Sophie Ward, Paula Bertram, Karim Bennaceur, et al. 2015. “Autoantibodies to CD59, CD55, CD46 or CD35 are not associated with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS).” *Molecular Immunology* 63, no. 2: 287–296. <http://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.07.017>
- Weintraub, Karen. 2019. “Estos cerdos en miniatura podrían resolver la falta de órganos para trasplante.” *MIT Technology Review*, noviembre 15, 2019. <https://www.technologyreview.es/s/11599/estos-cerdos-en-miniatura-podrian-resolver-la-falta-de-organos-para-trasplante>
- Wiegel, Joshua, y Ali J. Olyaei. 2016. “The role of the pharmacist in the management of kidney transplant recipients.” *Indian Journal of Urology* 32, no. 3: 192–198. <http://doi.org/10.4103/0970-1591.185108>
- Winblad, Nerges, y Fredrik Lanner. 2017. “Edición genética de embriones humanos.” *Investigación y Ciencia*, no. 493, 12-14.
- Workman, Michael J., Maxime M Mahe, Stephen Trisno, Holly M Poling, Carey L. Watson, Nambirajan Sundaram, Ching-Fang Chang, et al. 2017. “Engineered human pluripotent-stem-cell-derived intestinal tissues with a functional enteric nervous system.” *Nature Medicine*, no. 23: 49-59. <http://doi.org/10.1038/nm.4233>
- Yonggang, Ke, Luvena L. Ong, William M Shih, y Peng Yin. 2012. “Three-Dimensional Structures Self-Assembled from DNA Bricks.” *Science* 338, no. 6111: 1177-1183. <http://doi.org/10.1126/science.1227268>
- Zamora Torres, América Ivonne, y Díaz Barajas, Yesica. 2018. “Factores que inciden en la cultura de donación de órganos en Morelia, Michoacán: hacia una propuesta de política pública.” *Tla-melaua* 12, no. 44: 98-119. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1870-69162018000100098&lng=es&nrm=iso
- Zhao, Chunyan, Aaron Tan, Giorgia Pastorina, y Han Kiat Ho. 2013. “Nanomaterial scaffolds for stem cell proliferation and differentiation in tissue engineering.” *Biotechnology Advances* 31, no. 5: 654–668. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.08.001>