

## Cèl·lules mare i senyalització

Adell, Teresa

**Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística, Universitat de Barcelona i Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB)**

La cèl·lula es la unitat funcional dels sers vius. Les cèl·lules mare son les que donen lloc a les cèl·lules diferenciades, les especialitzades, per formar, renovar i reparar els teixits quan calgui. Les vies de senyalització intercel·lular son essencials per permetre la comunicació entre aquests unitats funcionals, per tal que contínuament decideixin el seu destí d'acord amb el lloc i el moment on es troben. La cèl·lula i la comunicació amb el seu entorn es la base del cicle vitals dels sers vius; formar un embrió, créixer, reproduir-se, regenerar i envellir. En aquest seminari parlarem de les propietats de les cèl·lules mare i d'alguns mecanismes de comunicació intercel·lular que son essencials perquè aquestes mantinguin la seva potencialitat o bé es diferenciïn. Així, veurem que els experiments de "lineage tracing" que es poden dur a terme avui dia en models animals transgènics ja no sostenen atributs clàssics de la cèl·lula mare i el seu llinatge, com son la jerarquia o la invariable divisió asimètrica, sinó que evidencien un sistema cel·lular molt més plàstic i eficient per adaptar-se als canvis (mutacions, ferides, tòxics...). Respecte les vies de comunicació intercel·lular, parlarem de com la via de senyalització de Wnt instrueix a les cèl·lules mare sobre la seva identitat al llarg d'un eix (es un mecanisme ancestral per trencar la simetria), i de com la via de Hippo decideix si les cèl·lules diferenciades mantenen la seva identitat o readquireixen qualitats de cèl·lula mare, el qual podria ser adient en un context de regeneració, però perjudicial a l'hora de mantenir la homeòstasi en un organisme adult, ja que promouria la transformació tumoral.

La pregunta que es planteja als estudiants és la següent:

Que creus que passaria si

1. inhibíssim la via Hippo (Yki ON) , o
2. activéssim la via Hippo (Yki OFF)

a les planaries?

Pots intentar diferenciar entre el que passaria quan la planaria regenera o quan la planaria està intacta i ha de mantenir els seus teixits.

Has de tenir en compte el que hem explicat de les planaries i de la via Hippo.

## 1. Cèl·lules mare i regeneració en planàries, possible aplicació de la via Hippo?

*Francès Abellán, Anna; Pizarro del Pilar, Yaiza*

*Biologia.*

**Antecedents:** Les cèl·lules mare són important per regenerar teixits mitjançant la proliferació cel·lular. Aquesta proliferació es fa mitjançant diverses vies de senyalització, el desajust de les quals pot causar una proliferació excessiva, provocant tumors. A més, en el desenvolupament dels organismes, els eixos són determinats pels gradients de Wnt (determina l'eix AP) i el gradient de BMP (determina l'eix DV) en etapes molt primerenques de l'embrió en animals com la planària.

**Rellevància:** La via Hippo connecta la part exterior mecànica amb la part interior de la cèl·lula. Com a conseqüència, a part de promoure canvis morfològics a les cèl·lules i migració, aquesta via ajuda a regular la proliferació cel·lular, de manera que testar l'efecte de la seva inhibició en animals com les planàries ens ajuda a demostrar com afecta l'activació i la inhibició d'aquest mecanisme, ja que són animals que utilitzen molt els mecanismes de regeneració i proliferació.

**Resposta:** Depenent del context en el qual ens trobem, el fet que la via Hippo estigui activada o inactivada serà beneficiós o perjudicial per a l'organisme. En el context de regeneració, trobem que si Hippo està activada, és a dir, Yki no entra al nucli, veurem que els neoblasts (cèl·lules mare adultes pluripotents en planàries) no proliferaran ni es diferenciaran, de manera que no es podrà dur a terme la regeneració del teixit. En canvi, si la via Hippo està apagada (Yki entra al nucli), veurem que aquesta proliferació per part dels neoblasts sí que es podrà dur a terme, regenerant el teixit. Així i tot, un cop s'ha produït la regeneració, quan s'haurien de dur a terme funcions de manteniment cel·lular, la via Hippo hauria d'activar-se de manera que Yki no entri al nucli per evitar la formació de tumors. Si trobem la via Hippo apagada en el manteniment cel·lular, s'iniciarà un programa de desdiferenciació cel·lular i es donarà MET, de manera que es formarà un tumor. Aquestes cèl·lules del tumor formaran el seu propi nínxol, desestabilitzant així a les cèl·lules del voltant i alterant el seu metabolisme.

## 2. Cèl·lules mare i senyalització

*Aoudia, Miriam; Barber, Montserrat; Del Portillo, Amalia; Prats, Berta*

### *Biologia*

Una cèl·lula mare té capacitat il·limitada de renovar-se i diferenciar-se en diferents tipus cel·lulars. Existeix una jerarquia segons la seva potència i una plasticitat que permet a les cèl·lules desdiferenciar-se i tornar a ciclar. Aquestes, per mantenir la seva condició, necessiten rebre senyals de la matriu extracel·lular i de les cèl·lules nínxol que les envolten. Conèixer aquests senyals ha permès poder produir organoids que han suposat un avenç en la recerca científica i mèdica.

Les vies de senyalització cel·lular, com Wnt o Hippo, són un punt clau a l'hora de determinar la formació i desenvolupament dels organismes. Un mal funcionament d'aquestes podria desencadenar un patró organitzatiu incorrecte en els individus i, fins i tot, provocar un creixement cel·lular desmesurat donant pas a la formació de tumors. L'estudi d'aquestes vies en planàries, les quals tenen capacitat de regeneració il·limitada, ha obert nous fronts per tal de poder investigar la proliferació cel·lular en malalties com el càncer.

En el cas de tenir una planària totalment intacta, si inhibíssim la via Hippo, el factor de transcripció Yki no seria fosforilat, permetent que entrés al nucli i activés gens implicats en la proliferació i renovació cel·lular. Si aquesta proliferació es mantingués, podria acabar desenvolupant tumors.

En canvi, si la planària s'estigués regenerant, la proliferació cel·lular podria ser en un inici beneficiós, però un cop l'organisme s'hagués regenerat totalment formaria tumors per la raó esmentada anteriorment.

En la situació contrària, si activéssim la via Hippo, Yki seria fosforilat i degradat, per tant no podria entrar al nucli, de manera que els gens implicats en la renovació i proliferació no s'expressarien. Si la planària s'estigués regenerant, aquest procés no podria ser completat i això suposaria la mort de l'organisme. En canvi, si la planària estigués intacta, l'organisme acabaria morint perquè no podria renovar les seves cèl·lules.

### 3. Els possibles efectes en l'activació i inhibició de la via Hippo en planàries

*Paul, Paula; Repullés, Katia; Rueda, Marisol*

*Biologia*

Més enllà de familiaritzar-nos amb les cèl·lules mare i la seva senyalització, la Teresa Adell ens ha presentat els treballs d'investigació realitzats amb el seu grup sobre les planàries. Qüestiona el mecanisme que resulta amb un gradient de *wnt* que és responsable d'establir l'eix antero-posterior en molts organismes. També introdueix els estudis del Hans Clevers i el potencial dels organoids a nivell clínic, però sobretot a nivell d'investigació.

S'introdueix la base del funcionament de la via Hippo i la seva relació amb el càncer: << una ferida que mai deixa de curar-se>> fent referència a en Harald F. Dvorak. Relacionant l'especial abundància de cèl·lules mare a les planàries i el seu paper amb la regeneració i creixement amb la via Hippo, se'ns demana que formulem hipòtesi sobre l'efecte de l'activació o inhibició de la via Hippo.

La inhibició de la via Hippo implica un increment del factor de transcripció *Yki*, que incrementarà la proliferació cel·lular. Si aquesta és descontrolada podria portar a un creixement tumoral, per tant ens qüestionem si la inhibició de la via Hippo és suficient a planàries per donar tumors, ja que en condicions naturals aquestes no en desenvolupen. En la regeneració esperàriem trobar la via Hippo inhibida. Ara bé, si es tractés d'un organisme inalterat al qual no li cal regenerar ens preguntem si a l'inhibir la via artificialment es donaria un creixement tumoral o alternativament s'induiria la reproducció asexual. Per altra banda, l'activació de la via en totes les cèl·lules comporta una disminució de *Yki* que al seu torn provocaria un aturament de la divisió cel·lular. Per tant, no es donaria creixement, regeneració ni reproducció. En aquest cas suggerim que hi hauria envelliment en les planàries. Per a que es pugui donar el manteniment dels teixits seria necessari un cert grau d'inhibició de la via Hippo.

#### 4. Cèl·lules mare i diferenciació

*Omedes Hervàs, Marta*

*Biologia*

Es poden regenerar teixits, diferenciar una cèl·lula o inclús generar un nou organisme a partir d'una sola cèl·lula? La resposta és sí, les cèl·lules mare en són les responsables. Trobem diferents tipus de cèl·lules mare però la seva funció comuna és renovar indefinidament les cèl·lules que es troben en aquell teixit en el cas dels humans (per exemple a l'intestí) o tot l'organisme sencer com és el cas dels neoblasts a les planàries.

Una cèl·lula qualsevol no pot esdevenir cèl·lula mare, però si s'activen els gens adequats pot patir una desdiferenciació que la conduiria a comportar-se com a tal. De fet, és una de les possibles causes per les quals es pot iniciar un càncer. Així doncs, trobem una via, que és la responsable d'aquesta proliferació, que s'anomena Hippo. S'ha comprovat que les senyals mecàniques, com poden ser el contacte cèl·lula-cèl·lula o cèl·lula-matriu, són molt importants per l'activació o la inhibició d'aquesta via i per tant per la proliferació de les cèl·lules. Quan la via Hippo està activa, el factor de transcripció Yki és fosforilat (inactiu), en canvi, quan la via s'inactiva, trobarem Yki al nucli on activarà gens de proliferació.

Si inhibíssim aquesta via en tota una planària, el factor de transcripció Yki estaria actiu al nucli i veuríem proliferació de cèl·lules on no n'hi hauria d'haver, ja que aquestes perdrien la polaritat, es desdiferenciarien, i es comportarien anòmalament, proliferant quan no ho haurien de fer, com una cèl·lula cancerosa. En canvi, si activéssim aquesta via Hippo, els factors de transcripció Yki no podrien activar els gens de proliferació i quan talléssim la planària per algun lloc no veuríem proliferació, és a dir, aquella planària no es regeneraria com ho faria normalment mitjançant les capacitats dels seus neoblasts. Així doncs, veiem que una anomalia en la via Hippo pot comportar grans problemes per l'organisme i inclús la mort.

## 5. Cèl·lules mare i senyalització

*Faramelli, Sofia; Sevil, Albert; Vidal, Berta*

*Biologia*

**Antecedents:** Les cèl·lules mare són important per regenerar teixits mitjançant la proliferació cel·lular. Aquesta proliferació es fa mitjançant diverses vies de senyalització, el desajust de les quals pot causar una proliferació excessiva, provocant tumors. A més, en el desenvolupament dels organismes, els eixos són determinats pels gradients de Wnt (determina l'eix AP) i el gradient de BMP (determina l'eix DV) en etapes molt primerenques de l'embrió en animals com la planària.

**Rellevància:** La via Hippo connecta la part exterior mecànica amb la part interior de la cèl·lula. Com a conseqüència, a part de promoure canvis morfològics a les cèl·lules i migració, aquesta via ajuda a regular la proliferació cel·lular, de manera que testar l'efecte de la seva inhibició en animals com les planàries ens ajuda a demostrar com afecta l'activació i la inhibició d'aquest mecanisme, ja que són animals que utilitzen molt els mecanismes de regeneració i proliferació.

**Resposta:** Depenent del context en el qual ens trobem, el fet que la via Hippo estigui activada o inactivada serà beneficiós o perjudicial per a l'organisme.

En el context de regeneració, trobem que si Hippo està activada, és a dir, Yki no entra al nucli, veurem que els neoblasts (cèl·lules mare adultes pluripotents en planàries) no proliferaran ni es diferenciaran, de manera que no es podrà dur a terme la regeneració del teixit. En canvi, si la via Hippo està apagada (Yki entra al nucli), veurem que aquesta proliferació per part dels neoblasts sí que es podrà dur a terme, regenerant el teixit. Així i tot, un cop s'ha produït la regeneració, quan s'haurien de dur a terme funcions de manteniment cel·lular, la via Hippo hauria d'activar-se de manera que Yki no entri al nucli per evitar la formació de tumors.

Si trobem la via Hippo apagada en el manteniment cel·lular, s'iniciarà un programa de desdiferenciació cel·lular i es donarà MET, de manera que es formarà un tumor. Aquestes cèl·lules del tumor formaran el seu propi nínxol, desestabilitzant així a les cèl·lules del voltant i alterant el seu metabolisme.