

Regeneració en el món animal

Cebrià, Francesc

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

Per què uns animals poden regenerar i uns altres no? per què vertebrats com les salamandres poden regenerar de nou quelcom tan complex com tota una extremitat i nosaltres no podem regenerar ni tan sols la punta del dit? o com s'ho fa el peix zebra per regenerar no només les aletes sinó també el cor? Casos apart, i encara més fascinant, són les planàries o les hidres que poden regenerar un individu sencer a partir d'una petita part del seu cos. L'estudi de la regeneració en el món animal és interessant no només per entendre les bases cel·lulars i moleculars d'aquest procés biològic sinó també per l'impacte que pot tenir en el camp més aplicat de la medicina regenerativa.

En aquest seminari mirarem de respondre aquestes i altres preguntes a partir del que sabem de com regeneren diferents animals model. Entre els aspectes que discutirem hi ha: i) la relació entre cicatrització, el sistema immunitari i la capacitat de regenerar, ii) com es re-estableixen els eixos corporals durant la regeneració, o iii) si existeixen gens específics de la regeneració. Un altre tema important a tractar és identificar l'origen de les cèl·lules que donaran lloc a les estructures regenerades. En aquest sentit veurem dues estratègies diferents: la desdiferenciació i subseqüent re-diferenciació que té lloc durant la regeneració de l'extremitat dels amfibis i el cor de peix zebra, i la regeneració a partir de cèl·lules mare pluripotents adultes de les planàries. Finalment, discutirem alguns experiments que demostrin la importància del sistema nerviós per a la regeneració i el paper que poden tenir les espècies reactives d'oxigen (ROS) en els estadis inicials d'aquest procés.

La pregunta que es planteja als estudiants és la següent:

Describeu els esdeveniments i processos principals que passen entre l'amputació d'una extremitat en un amfibi i la seva regeneració, i discuteix com estan regulats.

1. Regeneration in the animal world

Carrera, Gerard; Flores, Montse; Santos, Eloy

Biomedical Sciences

Regeneration is the ability to replace a damaged or missing organ part from the remaining tissue. This process is best developed in invertebrates like *Planaria* and *Hydra*, with the capacity to identically regenerate even a full new organism. It can happen in different forms, from pluripotent to tissue-specific stem cells, and is generally correlated with absence of wound fibrotic scars, asexual reproduction, the immune system and specific gene expression.

Amphibians undergo fascinating regeneration processes prone to repair injuries. In fact, their regenerating limbs provide models for complex organ replacement in vertebrates and help us to understand regeneration-like mechanisms such as those in the liver or the gut epithelium of human adults. Elucidating the variety of amphibians' regenerative mechanisms taking place after a limb loss may be invaluable not only to address longstanding biological questions, but also to establish human regenerative therapies for the future.

Here, we discuss the main events which take place between the amputation of an amphibian limb and its complete regeneration. Remarkably, amphibians need two requirements to trigger regeneration. On the one hand, the limb must be innervated, since otherwise it will not receive the appropriate trophic effect of proteins released from the growing axons. On the other hand, reactive oxygen species are also indispensable due to its important role in activating signalling pathways like that of FGF or Wnt/ β -catenin. With that being said, soon after amputation, a slight retraction of the soft tissues is observed, and a fibrinous exudate mediates the wound closure. Unlike mammals, the wound epithelium is not underlain by a dense fibrotic scar, which might be a key process to understand the absence of this type of regeneration in most vertebrates. While the closure is underway, other changes begin to happen such as inflammation, histolysis and cellular dedifferentiation. Inflammatory response is crucial for local immune tolerance, whilst histolysis allows the removal of the damaged scaffold and promotes the gradual release of mesenchymal cells and progenitors. These proliferative cells with multipotent features and memory retention enhance the dedifferentiated appearance of distal tissues and give rise to the blastema. Blastema cells have the ability to form either proximal or distal structures in the regenerating limb. The whole mechanism requires a complex coordination of both organ patterning and proliferation over space and time. Thus, morphogen gradients, reprogramming and cell signalling need to be smoothly integrated and synchronised to drive a complete limb regeneration in amphibians.

2. Regeneration in the Animal World

Lamiel, Lorena; Porras, Sonia; Rovira, Irene; Royo, Maria

Ciències Biomèdiques

La capacitat de regeneració està present en moltes espècies del regne animal. De fet, en la gran majoria de fílums hi ha espècies amb aquesta capacitat, de forma que podem pensar que la regeneració és una propietat molt antiga que s'ha mantingut en algunes espècies. Així, l'estudi de les bases genètiques i moleculars que porten a aquesta regeneració completa suposaria la supervivència de moltes persones, ja que ens donaria la possibilitat de desenvolupar noves teràpies basades en la regeneració cel·lular, per tractar malalties del naixement o lesions medul·lars.

En el cas dels amfibis, quan amputem una extremitat, les cèl·lules persistents tenen la capacitat de desdiferenciar-se i entrar en un model proliferatiu. No obstant, s'ha vist que només poden donar lloc al tipus cel·lular original, és a dir, existeix memòria cel·lular. A més, en el cas de les cèl·lules de la dermis i l'esquelet, sí es poden creuar durant la re-diferenciació, de forma que es pensa que l'origen embrionari és el responsable d'aquesta determinació.

Primerament es forma un blastema, que anirà creixent i donant la nova extremitat. Sorprenentment, quan es regenera, les cèl·lules del blastema més distals romanen a la part més distal de l'extremitat, i igual amb les proximals. La posició cel·lular es manté durant la regeneració, és a dir, les cèl·lules ja es determinen al blastema. Ara bé, *com sap un animal on ha de regenerar quelcom en un lloc concret? Com manté la polaritat?* Sabem que durant el desenvolupament, els vertebrats determinen l'eix AP mitjançant la via Wnt i beta-catenina. Aquests mecanismes importants durant el desenvolupament embrionari estarien activats durant la regeneració. *Però per què en alguns casos es permet la reactivació d'aquestes vies i en altres no?* Una teoria relaciona la complexitat del sistema immunitari (SI) amb la pèrdua de la capacitat de regeneració. El tancament d'una ferida es dona tant en un amfibi com en nosaltres (és universal), però després d'aquest tancament, hi ha un procés de cicatrització en humans, però no en amfibis. D'aquesta manera, el SI menys complex a amfibis permet la regeneració de l'extremitat.

Cal mencionar que el sistema nerviós (SN) és important per la regeneració. De fet, es coneix que si denervem una extremitat abans de tallar-la, no es regenera. Tot i així, no es coneix el perquè darrere d'aquesta implicació. Recentment s'ha trobat una molècula producte del SN que per si sola és capaç d'activar la regeneració en tritons. Podria ser que el SN fos el responsable, mitjançant l'alliberació de certs factors, de la desdiferenciació.

Per últim, mencionar les espècies oxidatives (ROS), que s'han vist augmentades quan es talla la cua d'una *Xenopus* i es mantenen durant la regeneració. Si bloqueges la producció de ROS, s'inhibeix la proliferació, pel bloqueig de vies de proliferació com Wnt. Podria ser que al realitzar l'amputació, l'estrés produït generés tot un repertori de ROS que fos el responsable inicial d'activar el SN, i per tant d'activar el procés de regeneració.