

Medicina regenerativa i cèl·lules mare

Saló, Emili

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

La visió clàssica unidireccional de la determinació i diferenciació cel·lular es va modificar amb els experiments pioners de transplantament de nuclis del cèl·lules diferenciades dins un oòcit enucleat mostrant la extrema plasticitat nuclear de les cèl·lules. La recerca bàsica en cèl·lules mare ha obert una nova línia de investigació que s'ha anomenat medicina regenerativa per la seva futura aplicació en el reemplaçament de cèl·lules mare o d'òrgans del mateix pacient. Tot i que al inici les cèl·lules re-programades patien moltes mutacions, aquest aspecte s'ha millorat amb estratègies no integratives, nous medis de cultiu, i amb la inducció cap a la diferenciació. Aquestes cèl·lules diferenciades artificialment han sigut capaces de auto-organitzar-se *in vitro* en diferents òrgans 3D que s'assemblen als òrgans adults, son els anomenats organoids. En l'actualitat s'estan emprant metodologies de Crispr/Cas9 per reparar el genoma de cèl·lules iPSC de pacients amb mutacions puntuals, o be per generar aquestes mutacions a cèl·lules iPSC normals i d'aquesta manera poder visualitzar *in vitro* els defectes funcionals en els organoids. Amb els organoids de pacients es poden testar diferents drogues i visualitzar com responen les cèl·lules del pacient, estaríem davant de la medicina personalitzada. Alguns experiments pioners s'han realitzat injectant cèl·lules diferenciades *in vitro* derivades de iPSCs de pacients al interior de determinats òrgans com els ulls o el cordo nerviós, que són força estancs i no permeten la difusió d'aquestes cèl·lules, amb resultats de dubtosa rellevància. També s'han trasplantat organoids intestinals en el intestí prim de ratolins, integrant-se amb molta eficiència. Les cèl·lules induïdes a diferenciar-se *in vitro* no tenen els elements suficients per generar *de novo* un òrgan com el generat durant la embriogènesis, per tant l'organogènesi es veu afectada. Per tal de millorar la metodologia ens em de fitxar amb els models animals que regeneren, com els invertebrats hydra o planària que poden regenerar un organisme sencer a partir de qualsevol fragment, o be amfibis i peixos que regeneren extremitats, mandíbula o el cor entre altres òrgans. Finalment, els mamífers tenen un desenvolupament intrauterí de difícil accés, la generació de organoids d'estructures embrionàries com els blastoids, o gastruloids permeten analitzar a un detall mecano-biològic el seu desenvolupament *in vitro*

La pregunta que es planteja als estudiants és la següent:

Argumenta quin projecte de recerca de medicina regenerativa veus més factible d'aplicar. Valora la millora que pot representar i els riscos que pot tenir.

1. Cèl·lules mare i medicina regenerativa: els organoids com a tractament del futur

Francès Abellán, Anna; Pizarro del Pilar, Yaiza

Biologia

Les cèl·lules mare presenten una elevada capacitat d'autorenovació mantenint un banc constant - stem cell pool - així com l'habilitat de diferenciar-se o especialitzar-se en altres tipus cel·lulars reemplaçant les cèl·lules mortes o malmeses. Trobem tres tipologies segons el seu origen i la seva capacitat de diferenciació. Cèl·lules mare embrionàries (ES cells) que són pluripotents, cèl·lules mare adultes (ASCs) que són multi o unipotents i les cèl·lules mare del cordó umbilical i la placenta, pluri o multipotents.

Gràcies a l'estudi del funcionament, capacitats i limitacions de les cèl·lules mare, s'han pogut desenvolupar i millorar diferents tècniques amb gran rellevància clínica. La creació d'organoids en matrius especials a partir de cèl·lules mare permet observar els efectes de malalties i de diferents medicaments *in vivo* de forma segura. Les cèl·lules mare també juguen un paper important en l'estudi del desenvolupament embrionari i en la medicina regenerativa, amb una àrea que inclou la creació d'estructures orgàniques amb impressores 3D per reemplaçar òrgans disfuncionals. Però, el projecte que considerem més factible és el dels organoids. Estructures 3D que simulen l'organització d'un òrgan i estan formades a partir d'un cultiu de cèl·lules mare pluripotents sotmeses a condicions determinades. Aquests organoids tenen múltiples aplicacions clíniques les quals encara estan sota investigació i desenvolupament. El *drug discovery* ens permet provar diferents substàncies en òrgans amb les mateixes característiques, però fora del pacient, per trobar el millor tractament sense efectes secundaris i màxima veracitat. També poden ser utilitzats per comparar el desenvolupament de la malaltia amb un organoid sa o com a font de cèl·lules per introduir en un pacient, en òrgans molt aïllats com l'ull o el sistema nerviós central (SNC). Inclús es poden modificar mitjançant Crispr/Cas9, ja sigui per recuperar la funció normal o crear la mutació, i veure com aquesta altera la funció. Així doncs, els organoids ens proporcionen una manera de conèixer *in vitro* com es desenvolupa una malaltia. Tot això, ens pot ajudar a trobar el millor tractament per als pacients de manera personalitzada i minimitzar els efectes secundaris o augmentar les possibilitats d'èxit.

En l'àmbit de la medicina regenerativa, gràcies als organoids es poden crear òrgans o parts d'òrgans amb les cèl·lules d'un pacient, reintroduir-los i fer que es fusionin amb l'òrgan al que simulen i recuperar la part malmesa. Aquest és un experiment que s'ha aconseguit dur a terme en ratolins però encara es necessita molta investigació per obtenir un òrgan totalment funcional i sencer en humans.

2. Medicina regenerativa i cèl·lules mare

Blázquez, Sandra.

Biologia

Antecedents: En aquest seminari s'ha explicat la importància de les cèl·lules mare en la medicina regenerativa. Les cèl·lules mare poden estar presents en l'embrió i en l'organisme adult, n'hi ha de diversos tipus però totes es caracteritzen per la seva capacitat d'autorenovar-se, de replicar-se i de generar cèl·lules diferenciades. Així mateix, la regeneració és la capacitat de diferenciar i donar lloc a noves cèl·lules, teixits i parts del cos que s'han perdut a causa d'una ferida.

Rellevància: La regeneració és una estratègia evolutivament exitosa i que està present en molts organismes, malgrat que els mamífers la tenim molt poc desenvolupada a excepció de determinats òrgans vitals, com el fetge i el pàncrees. Així doncs, la medicina regenerativa tracta de solucionar aquest problema seguint estratègies adreçades a regenerar teixits i òrgans en humans a partir de cèl·lules mare del pacient.

Resposta: Actualment hi ha diversos projectes de recerca, però el més prometedor és la tecnologia amb organoids. Són estructures tridimensionals derivades de les cèl·lules mare que s'han autoorganitzat seguint els senyals de desenvolupament endògens per originar els tipus cel·lulars específics de l'òrgan en qüestió.

El gran avantatge és que permet comprendre *in vitro* els processos patològics en humans amb l'objectiu de trobar tractaments eficaços, ja que els organoids són estructures similars als òrgans dels individus adults (per això també es coneixen com a mini-òrgans) i molt personalitzades.

Aquesta personalització és un dels inconvenients, ja que incrementa molt els costos i els riscos. Tot i així, és essencial perquè s'ha d'assegurar que l'organoid sigui compatible amb el pacient i no es donin reaccions immunològiques de rebuig. A més a més, s'han de crear condicions molt especials de la matriu extracel·lular i simular les condicions embrionàries *in vivo*, utilitzant bioreactors.

És un sector que està en desenvolupament i encara s'han de superar molts reptes, com el fet d'incorporar-hi vasos sanguinis, estructures nervioses i tots els elements implicats en el manteniment dels òrgans per millorar l'eficiència d'aquesta estratègia de medicina regenerativa.

3. La solució més factible: els organoids

Paul, Paula; Repullés, Katia; Rueda, Marisol

Biologia

Després d'introduir els diferents tipus de cèl·lules mare, l'Emili Saló ens presenta els diversos fronts d'investigació de la medicina regenerativa. L'evolució ens ha deixat un ventall de models regeneratius com en el cas de les extremitats dels amfibis o l'exceptional cas de les planàries. Tot i que les iPSCs són un avanç revolucionari en la medicina regenerativa encara queda molt per investigar. D'altra banda, el bioprinting 3D presenta grans reptes per al desenvolupament d'òrgans complexos, més enllà d'estructures 2D o tubulars, com l'epidermis o la tràquea respectivament. Dit això, creiem que la recerca amb organoids és la que ofereix més possibilitats, especialment a curt termini, ja que poden simular òrgans poc accessibles permetent estudiar-los *in vitro*.

Gràcies a la recerca amb les cèl·lules mare ens estem apropant a tractaments mèdics més especialitzats. Tot i que idealment es podrien obtenir cèl·lules mare de cada pacient per investigar la seva malaltia, això seria costós i com alternativa es porta a terme la recerca utilitzant haplotips d'immuno-histocompatibilitat. D'aquesta manera s'optimitzen els esforços i s'aconsegueixen tractaments específics, però al mateix temps aplicables i accessibles per un major grup de persones. Els organoids degut a què són una versió miniaturitzada d'òrgans que ofereix el realisme de treballar amb òrgans sencers amb menys complicacions, té una aplicació clínica útil que és la de testar fàrmacs sense posar en risc als pacients. Cultivar organoids ofereix la possibilitat de tenir un *stock* il·limitat de cèl·lules/teixits donadors que potencialment serveixen tant per investigar el desenvolupament de malalties com per tractar-les. Existeixen exemples de trasplantaments d'organoids exitosos que han curat malalties, com en el cas de Hans Clever que va tractar úlceres intestinals a ratolins. Tot i que ara per ara aquests tractaments només són possibles a nivell epitelial. Per concloure, i sent conscients que encara queda molta recerca per davant, els organoids semblen el projecte de recerca en medicina regenerativa més factible pel moment.

4. Medicina regenerativa i cèl·lules mare

De La Torre, Laia; Filluelo, Oriana; Moreno, Virginia

Biologia

Antecedents: En el seminari conduït pel doctor Saló se'ns ha parlat de la importància i el futur de la medicina regenerativa. S'han explicat diferents tipus de cèl·lules totipotents, com les ES o les iPSC, com s'aconsegueixen aquestes i com una cèl·lula totipotent es diferencia segons el seu entorn. S'ha parlat de regeneració cel·lular, que es dona en tots els organismes però a diferents nivells, de la formació d'organoids i de com es fan servir aquestes tècniques actualment en la medicina.

Rellevància: La següent pregunta és de gran importància ja que la medicina regenerativa des de fa un temps i, de cara al futur, s'està convertint en un camp d'investigació que podria resoldre moltes malalties que avui en dia patim i que, desafortunadament, encara no tenen un cura. Parlem de fallida d'òrgans, de malalties cròniques, de teixits malmesos... Des de fa temps, per exemple, es pot utilitzar cèl·lules mare i diferenciar-les en determinats teixits així que si dominéssim millor el funcionament de la organogènesi i com aplicar-la en la medicina regenerativa podríem fer meravelles.

Resposta: Així que, la qüestió que se'ns ha plantejat és la següent: *Argumenta quin projecte de recerca de medicina regenerativa veus més factible d'aplicar. Valora la millora que pot representar i els riscos que pot tenir.* La regeneració no és una recapitulació d'esdeveniments embrionaris però a partir de modificacions genètiques o moleculars podem arribar a aconseguir-ho (depenent del cas), i es pot fer a través de la diferenciació o desdiferenciació de cèl·lules. Per exemple, la CRISPR/Cas9 s'utilitza per l'edició genètica de cèl·lules somàtiques i també serveix per induir mutacions que porten a malalties en aquestes cèl·lules ja desdiferenciades. Per tant, pensem que és de les tècniques més factibles, perquè tot i que les iPSC s'ha vist que poden causar tumors *in vivo*, es poden fer servir *in vitro* per generar organoids i induir una malaltia per provar diferents tractaments. D'aquesta manera, podríem arribar a conèixer en més profunditat el funcionament de diferents teixits i el seu dinamisme cel·lular i molecular.