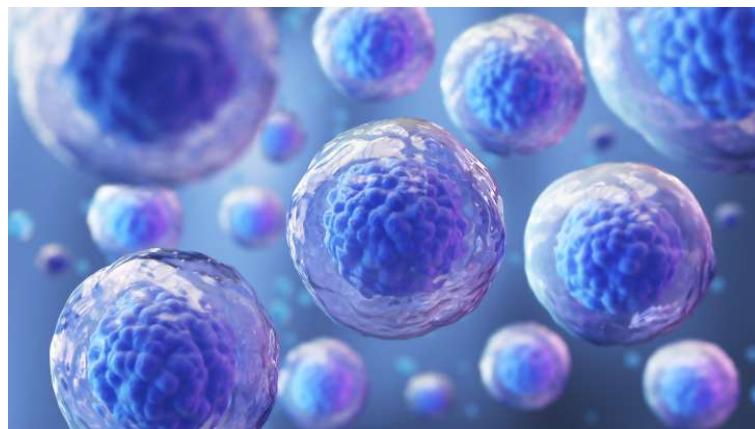


08/04/2022

## Inducció de cèl·lules mare pluripotents: novetats en medicina regenerativa



La medicina regenerativa busca contrarestar l'enveliment i els danys cel·lulars del cos humà. Un nou mètode d'obtenció de cèl·lules pluripotents descobert pel Dr. Yamanaka el 2012, anomenat reprogramació cel·lular, ha permès la inducció de cèl·lules mare pluripotents (iPSC) a partir de cèl·lules de la pell. La recerca liderada pel doctor Michael Edel de la Unitat d'Anatomia i Embriologia de la UAB ha millorat aquest mètode a través de la substitució del gen c-Myc (oncogen) per Ciclina D1. Això podria establir les bases per a futures aplicacions clíniques.

istock/anusorn\_nakdee

La investigació de noves tecnologies en medicina regenerativa per contrarestar l'enveliment i els danys en el cos humà és un camp de molt interès. La última tecnologia compta mètodes de reprogramació cel·lular que donen lloc a cèl·lules mare pluripotents induïdes (anomenades iPSC), un procés que li va valdre al Dr Yamanaka el Premi Nobel de Medicina el 2012. Aquest mètode obre les portes a noves vies d'estudi i tractament clínic malalties humanes. El mètode inclou la utilització dels gens Oct3/4, Sox2, Klf4 i c-Myc (gen cancerigen) per retrocedir el rellotge de les cèl·lules de la pell per formar una cèl·lula mare pluripotent. Existeixen noves molècules com els inhibidors AKL5 o els reguladors de la via mTOR, i promotores de la supervivència neuronal com la curcumina modificada en combinació amb estructures bio-sintètiques mesclades amb altres tipus de cèl·lules mares adultes, i mètodes d'edició genètica, tot per millorar la nostra habilitat de regenerar teixit danyat.

La missió del laboratori de la Unitat d'Anatomia i Embriologia de la UAB liderat per Michael Edel és realitzar investigacions bàsiques i aplicades de cèl·lules derivades de l'iPSC. El grup utilitza models de malalties humans per entendre com les cèl·lules derivades de l'iPSC, com son les neurones, les cèl·lules mare de l'ull corneal en pegats bio-sintètics, o les cèl·lules mare pulmonars es poden utilitzar a la clínica per al trasplantament en pacients que d'altra manera no es podrien tractar pel seu teixit danyat o enveilit.

La recerca es centra en com millorar el mètode del Dr. Yamanaka mitjançant la substitució del gen del càncer c-MYC per Ciclina D1 per re-programar les cèl·lules de la pell a cèl·lules pluripotents i millorar-ne així l'estabilitat a la vegada que reduint-ne el risc de càncer (1), fent que siguin més segures per al seu ús (1-3). La Ciclina D1 promou el creixement i proliferació cel·lular sense el perill de causar càncer del gen c-Myc (1). La recerca és fruita d'una col·laboració amb la líder d'Europa en estabilitat genètica i càncer a Espanya: Dra. Maria Blasco (CNIO, Twitter: @ADSP\_mablasco i @cnistopcancer) i el Dr. Manel Esteller (Institut Carreras, Twitter: @manelesteller i @carrerasijc).

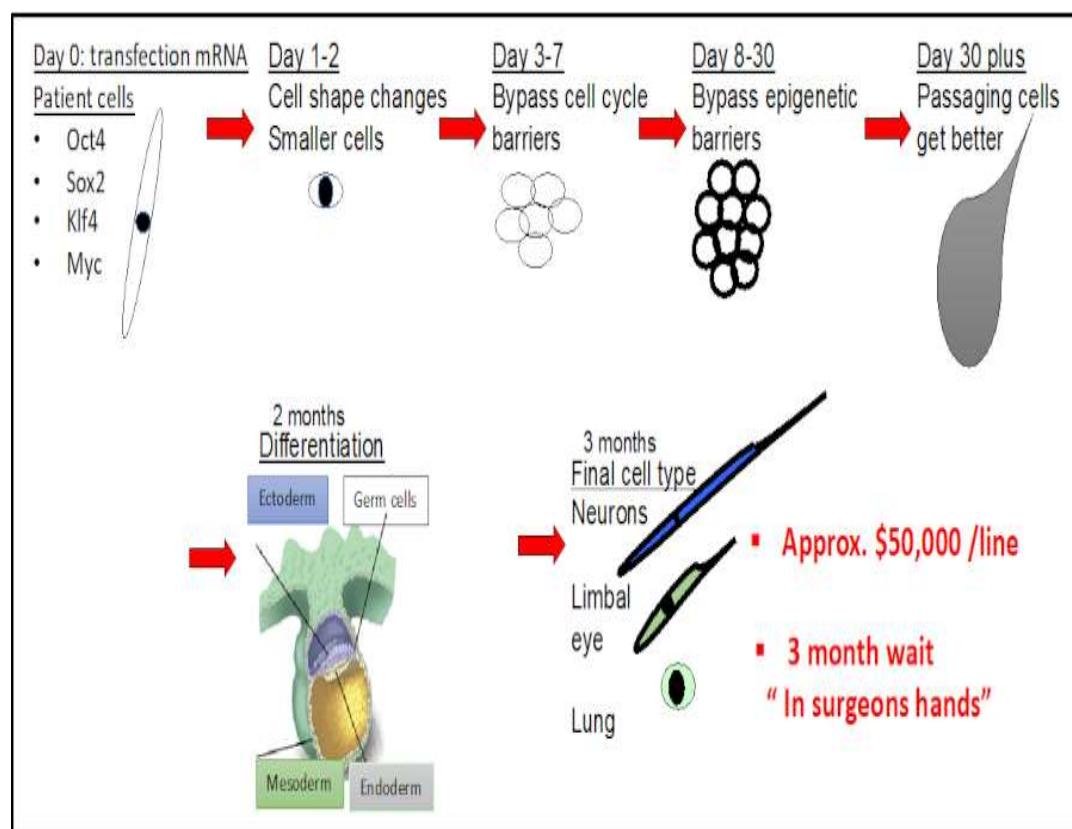


Figura 1: S'han d'abordar una sèrie de barreres per convertir una cèl·lula de la pell en una cèl·lula mare pluripotent (iPSC) que inclogui, (i) la mida/forma de la cèl·lula, (ii) augmentar la proliferació cel·lular i (iii) restablir el paisatge epigenètic de tots els gens de la cèl·lula i triga 1-3 mesos a completar el procés. Un cop feta l'iPSC, es pot fer qualsevol cèl·lula del cos humà, com ara cèl·lules mare de neurones, cèl·lules mare dels ulls/limbs i cèl·lules mare pulmonars per estudiar malalties humans i, en el futur, per al trasplantament en personnes per regenerar teixits enveilts o danyats.

Aquest canvi en el mètode del Dr. Yamanaka comporta alguns avantatges i desavantatges. En primer lloc, l'iPSC redueix la necessitat d'utilitzar animals en investigació mitjançant un primer cribratge amb cèl·lules in vitro com a model. També elimina els problemes ètics de la

destrucció d'embrions per obtenir cèl·lules mare pluripotents, de manera que els embrions ja no són necessaris. A més a més, el rebuig immunitari es redueix donat que les cèl·lules provenen de la mateixa persona. Quant als desavantatges, es coneix poc sobre si les cèl·lules derivades d'iPSC són funcionals en humans. Hi ha molt pocs estudis en humans, així que encara no sabem com funcionen. A més a més, poden ser perilloses perquè es fan al laboratori, la qual cosa demana recerca bàsica per millorar el mètode i reduir el risc d'ús d'aquestes cèl·lules un cop han estat trasplantades en humans.

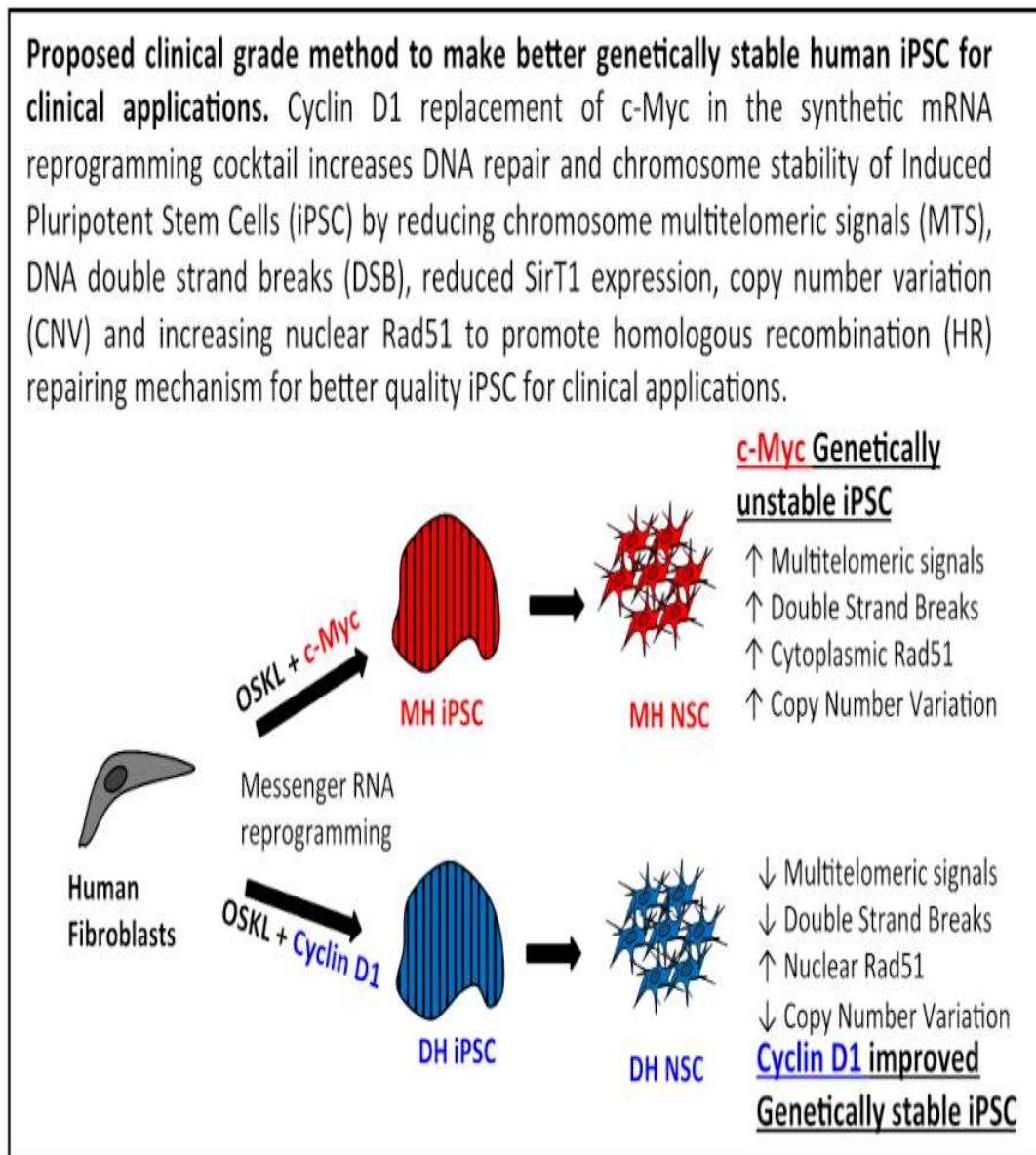


Figura 2: La Ciclina D1 millora iPSC.

La tecnologia de cèl·lules mare iPSC serà segura per a l'ús en humans? Amb molt poca experiència clínica en trasplantaments de cèl·lules mare derivades d'iPSC, com ara neurones, cèl·lules mare de l'ull de la còrnia o cèl·lules mare pulmonars en humans, és difícil saber si són segures o molt funcionals. S'ha de fer tot el possible per garantir que les cèl·lules estiguin segures abans d'utilitzar-les. El més probable és que el futur aporti molts més assaigs clínics que impliquin hiPSC en condicions, recolzades per una millor

comprensió de l'epigenètica de hiPSC i proves millorades per a cèl·lules que presenten canvis oncogènics (3).

Com es pot aplicar aquesta tecnologia? Quant a les lesions medul·lars, s'han provat cèl·lules mare neuronals derivades d'iPSC en un model de lesió medul·lar (4). Els resultats mostren que la combinació de cèl·lules mare neuronals amb petites substàncies químiques pot regenerar el teixit neural. Amb estructures bio-sintètiques es podria millorar la supervivència de les neurones trasplantades, la qual cosa podria obrir el camí per a futurs estudis per ajudar a retornar la funció a les persones amb lesions medul·lars. Aquesta investigació es realitza en col·laboració amb la Dra. Victoria Moreno (@lab\_moreno a Twitter) al CIPF de València (@cipfvalencia a Instagram i @cipfciencia a Twitter). Pel que fa a les cèl·lules mare pulmonars per tractar el dany pulmonar, en col·laboració amb la Dra. Ana Belen Alvarez Palomo (Twitter: @belenalpa) del Banc de Sang i Teixits (BST) Barcelona, es va demostrar que les cèl·lules mare pulmonars derivades de l'iPSC poden ajudar a regenerar la fibrosi dels teixits pulmonars danyats. Tot i així, cal més investigació per portar-ho a les següents fases de proves clíniques (5). Per als pulmons danyats per COVID-19 o altres virus pulmonars, aquesta podria ser una futura opció de tractament. Quant a les cèl·lules mare de l'ull de la còrnia, en col·laboració amb el professor Rafael Barraquer del Centro d'Oftalmología Barraquer (COB. Twitter: @centrobarraquer), els doctors Gemma Julio, Justin D'Antin, Ricardo Casaroli-Marano i Ana Belen Alvarez. Palomo (Twitter: @belenalpa) (BST), es va publicar un futur mapa de ruta i una revisió sobre l'ús de cèl·lules mare límbiques derivades d'iPSC per tractar els danys a la superfície de la còrnia de l'ull (6) on van concloure que aquest era un enfocament molt prometedor a una etapa avançada per a les proves en assaigs clínics humans.

En conclusió, la investigació del Dr. Michael Edel ha millorat el mètode de reprogramació cel·lular per generar millors cèl·lules genèticament estables amb una menor amenaça de càncer (1), sent un dels principals reptes de l'iPSC per a aplicacions de tractament de malalties humanes. La seva investigació espera desenvolupar el camp de la medicina regenerativa amb iPSC per deixar-lo llest per als assajos clínics i abordar així un altre repte important: són funcionals les cèl·lules derivades de l'iPSC en humans (2-3)? Les cèl·lules derivades de l'iPSC, com les cèl·lules mare de l'ull de la còrnia o les cèl·lules mare del pulmó, prometen oferir una altra opció de tractament i per als pacients que pateixen una malaltia debilitant (4-6).

### Michael Edel

Unitat d'Anatomia i Embriologia

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

[Michael.Edel@uab.cat](mailto:Michael.Edel@uab.cat)

### Referències

1. New improved method to make iPSC for clinical use:

**A synthetic mRNA cell reprogramming method using CYCLIN D1 promotes DNA repair, generating improved genetically stable human induced pluripotent stem cells.**

Alvarez-Palomo AB, Requena-Osete J, Delgado-Morales R, Moreno-Manzano V, Grau-Bove C, Tejera AM, Otero MJ, Barrot C, Santos-Barriopedro I, Vaquero A, Mezquita-Pla J, Moran S, Naya CH, Garcia-Martinez I, Pérez FV, Blasco MA, Esteller M, Edel MJ. *Stem Cells*. 2021 Jul;39(7):866-881. doi: 10.1002/stem.3358. Epub 2021 Mar 3.PMID: 33621399

2. Stem cells and the immune System:

EDEL, MJ et al, **Global Proteomic and Methylome Analysis in Human Induced Pluripotent Stem Cells Reveals Overexpression of a Human TLR3 Affecting Proper Innate Immune Response Signaling.** *Stem Cells.* 2019 Apr;37(4):476-488.

3. Lets talk! Is iPSC safe to use in people?

**iPS-Cell Technology and the Problem of Genetic Instability-Can It Ever Be Safe for Clinical Use?** Attwood SW, Edel MJ. *J Clin Med.* 2019 Feb 28;8(3):288. doi: 10.3390/jcm8030288. PMID: 30823421

4. Using iPSC derived neurons to treat spinal injuries:

**A Hyaluronic Acid Demilune Scaffold and Polypyrrole-Coated Fibers Carrying Embedded Human Neural Precursor Cells and Curcumin for Surface Capping of Spinal Cord Injuries.** Elkhennany H, Bonilla P, Giraldo E, Alastrue Agudo A, Edel MJ, Vicent MJ, Roca FG, Ramos CM, Doblado LR, Pradas MM, Manzano VM. *Biomedicines.* 2021 Dec 16;9(12):1928. doi: 10.3390/biomedicines9121928. PMID: 34944744

5. Using iPSC derived lung stem cells to treat lung injury:

**Induced pluripotent stem cell-derived lung alveolar epithelial type II cells reduce damage in bleomycin-induced lung fibrosis.** Alvarez-Palomo B, Sanchez-Lopez LI, Moodley Y, Edel MJ, Serrano-Mollar A. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Jun 3;11(1):213. doi: 10.1186/s13287-020-01726-3. PMID: 32493487

6. Using iPSC derived lung stem cells to treat eye injury:

**Potential Role of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Cell-Based Therapy of the Ocular Surface.** Casaroli-Marano RP, Nieto-Nicolau N, Martínez-Conesa EM, Edel M, B Álvarez-Palomo A. *J Clin Med.* 2015 Feb 12;4(2):318-42. doi: 10.3390/jcm4020318. PMID: 26239129

[View low-bandwidth version](#)