

27/02/2024

## Les condicions del medi de cultiu cel·lular, clau per a l'estudi de la malaltia neurològica de Lesch-Nyhan



Ludwing Feuerbach, filòsof i antropòleg alemany, va dir a mitjans del segle XIX: "Si es vol millorar el poble, en lloc de discursos contra els pecats, donin-li millors aliments. L'home és el que menja". Avui sabem que l'excés o la deficiència de nutrients en la dieta produeix malalties. Llavors, per què els investigadors mantenen les cèl·lules que estudien en un medi amb un excés de nutrients? No estaran obtenint conclusions errònies dels seus experiments?

Al grup de recerca coordinat pel Dr. Jose Manuel López Blanco a l'Institut de Neurociències de la UAB ja fa temps que investiguem la malaltia de Lesch-Nyhan. Es tracta d'una malaltia hereditària, en la qual una proteïna implicada en el metabolisme de les purines no funciona correctament. En els casos més lleus, s'observa una acumulació d'àcid úric que es pot tractar amb al·lopurinol, però els casos greus també presenten símptomes neurològics molt aguts, que hi inclouen comportaments auto-lesius, i reducció important de l'esperança de vida dels pacients. Lamentablement, a dia d'avui, encara no existeix cap tractament per aquestes afectacions neurològiques.

Per estudiar la malaltia al laboratori, el nostre grup de recerca rep mostres de fibroblasts (cèl·lules de la pell) de pacients, provinents de la Universitat d'Emory (Atlanta), les cultivem en plaques i les analitzem a través de diferents tècniques de biologia molecular. Però els primers cops que ho fèiem, ens vam trobar amb la sorpresa de veure que les cèl·lules cultivades no reproduïen les problemàtiques que esperàvem. Els fibroblasts dels malalts de

Lesch-Nyhan no acumulaven un dels intermediaris claus de la via metabòlica de purines, a diferència dels pacients, que sí que acumulen aquest metabòlit a la sang, o un dels seus derivats a l'orina. És a dir, en aquest aspecte, els fibroblasts dels malalts es comportaven com les cèl·lules controls.

Per entendre el que passava, s'ha de tenir en compte que quan es cultiven les cèl·lules a les plaques, se'ls afegeix el que s'anomena medi de cultiu: un còctel de nutrients que alimenta les cèl·lules perquè creixin i es reproduïen. En la majoria de medis de cultiu comercials, els components no es troben en les concentracions del nostre cos, sinó que estan sobrerrepresentats per assegurar el correcte creixement de les cèl·lules. Això pot portar a conclusions poc precises, ja que no és representatiu d'allò que passa a l'individu.

Aquest problema s'ha començat a tenir en compte en els últims anys, i els grups de recerca ja treballen amb medis de cultiu que contenen els nutrients majoritaris amb les mateixes concentracions que hi ha en el plasma del nostre cos. No obstant, les vitamines segueixen estant sobrerrepresentades en aquest medi. Les vitamines, tot i no ser components majoritaris del plasma, estan implicades en les vies metabòliques de les cèl·lules, de manera que tenen un paper crucial en el seu funcionament. El nostre grup de recerca ja va mostrar en un article previ, publicat l'any 2020 a la revista *PNAS*, la importància de les concentracions d'àcid fòlic, una vitamina crucial en la síntesis de purines, per a l'estudi de la malaltia de Lesch-Nyhan.

Ara, en una publicació a la revista *Molecular Medicine* hem descrit les que considerem que són les condicions de cultius cel·lular òptimes per a l'estudi d'aquesta malaltia amb fibroblasts: presentem el medi de cultiu Plasmax-PV (Plasmax-Physiological Vitamins), al qual hi afegim les vitamines necessàries per imitar les quantitats del plasma. Fent servir aquest medi hem vist que els fibroblasts dels pacients amb Lesch-Nyhan tenen canvis en els mitocondris (disminueix el seu potencial de membrana), hi ha un augment en la quantitat de transportadors de folats i dificultats en la migració, entre altres problemes. Totes aquestes alteracions no podíem observar-les quan l'àcid fòlic es trobava en elevades concentracions en el medi de cultiu, la qual cosa suggereix que els suplementos amb àcid fòlic podrien ser una possible teràpia per aquesta malaltia.

Considerem que el nostre estudi no només és un avanç per entendre millor la malaltia de Lesch-Nyhan, sinó també un bon exemple per reflexionar sobre si les condicions de cultius cel·lulars que utilitzem molts investigadors per a l'estudi d'una malaltia són les òptimes i no emmascaren el que realment està passant.

**Paula Escudero Ferruz, José Manuel López Blanco**

Institut de Neurociències (INc) i Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular  
Universitat Autònoma de Barcelona

[escudero ferruz.paula@gmail.com](mailto:escudero ferruz.paula@gmail.com), [josemanuel.lopez@uab.cat](mailto:josemanuel.lopez@uab.cat)

**Referències**

Escudero-Ferruz P, Ontiveros N, Cano-Estrada C, Sutcliffe DJ, Jinnah HA, Torres RJ, López JM. **A new physiological medium uncovers biochemical and cellular alterations in Lesch-Nyhan disease fibroblasts.** *Mol Med.* 2024 Jan 3;30(1):3. [Doi: 10.1186/s10020-023-00774-8](https://doi.org/10.1186/s10020-023-00774-8). PMID: 38172668; PMCID: PMC10765874.

López JM, Outtrim EL, Fu R, Sutcliffe DJ, Torres RJ, Jinnah HA. **Physiological levels of folic acid reveal purine alterations in Lesch-Nyhan disease.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jun 2;117(22):12071-12079. [Doi: 10.1073/pnas.2003475117](https://doi.org/10.1073/pnas.2003475117). Epub 2020 May 19. PMID: 32430324; PMCID: PMC7275668.

[View low-bandwidth version](#)