

# El secret de la immortalitat de les cèl·lules mare

Les cèl·lules mare embrionàries són “immortals”, en el sentit que produeixen més i més cèl·lules mare i mai no s'especialitzen. Científics del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona n'han descobert ara el per què.

“**L**es primeres línies de cèl·lules mare embrionàries, de ratolí, són del 1984 i es mantenen perfectes i indiferenciades durant generacions. I res no indica que això s'hagi d'acabar”, diu Ángel Raya, un dels investigadors del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona. El concepte d'“immortalitat” de les cèl·lules mare embrionàries es basa en aquesta característica fins ara inexplicada: la capacitat de les cèl·lules mare embrionàries de generar noves cèl·lules i de mantenir-se sempre indiferenciades, és a dir, que si no se'ls dona cap instrucció, no esdevindran cèl·lula de la pell, de l'os ni de cap altra cosa. Aquestes cèl·lules s'anomenen pluripotencials.

La teoria més acceptada fins ara era que aquestes cèl·lules eren refractàries als senyals d'altres cèl·lules i no es diferenciaven perquè no rebien aquests senyals. El Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona ha descobert que les cèl·lules sí que entenen els senyals i, fins i tot, comencen un procés de diferenciació. Però al cap de poc temps d'haver endegat aquest procés, fan marxa enrere: “En un cultiu de cèl·lules embrionàries –explica Raya–, comença el procés de diferenciació, però després es desdiferencien activament i produeixen més cèl·lules mare desdiferenciades.”

La investigació és molt important perquè el primer pas per treballar amb cèl·lules mare és conèixer-ne les característiques més particulars. Això tindrà conseqüències destacables en les línies

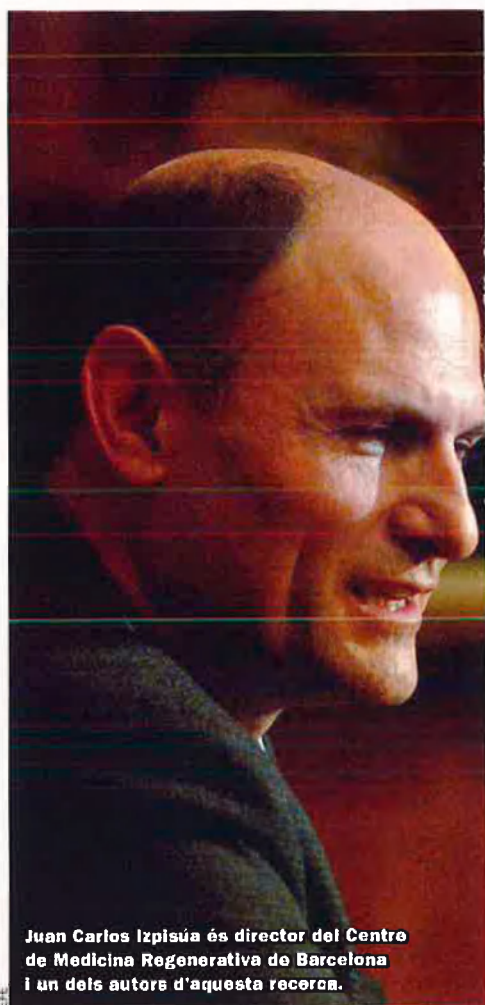
de recerca que es poden obrir i en totes les teràpies amb les quals es vulguin fer servir aquestes cèl·lules. Per exemple, és de vital importància conèixer per què les cèl·lules mare proliferen sense aturador, sobretot tenint en compte que aquesta proliferació, si no pot ser evitada, podria esdevenir un tumor en una hipotètica teràpia de regeneració de teixits.

La investigació sobre la immortalitat de les cèl·lules mare embrionàries ha estat liderada per Juan Carlos Izpisúa, que dirigeix el CMRB alhora que treballa a l'Insitut Salk dels Estats Units. Hi han treballat diversos companys seus d'aquest laboratori nord-americà i també el coordinador científic del CMRB, Ángel Raya.

La recerca ha estat feta amb cèl·lules mare embrionàries de ratolí i, concretament, amb les del llinatge del mesoderma, és a dir, les que s'especialitzaran en ossos, sang, cor, aparell reproductor i aparell urinari (també hi ha els llinatges de l'ectoderma –d'on surten la pell i el sistema nerviós– i el mesoderma –sistema respiratori i digestiu–).

**Senyals i interferències.** Izpisúa i els seus companys han pogut descriure quin procés es produeix en la diferenciació d'una cèl·lula mare i la posterior desdiferenciació –que ells mateixos han descobert amb aquest experiment–. Els resultats s'han publicat a la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

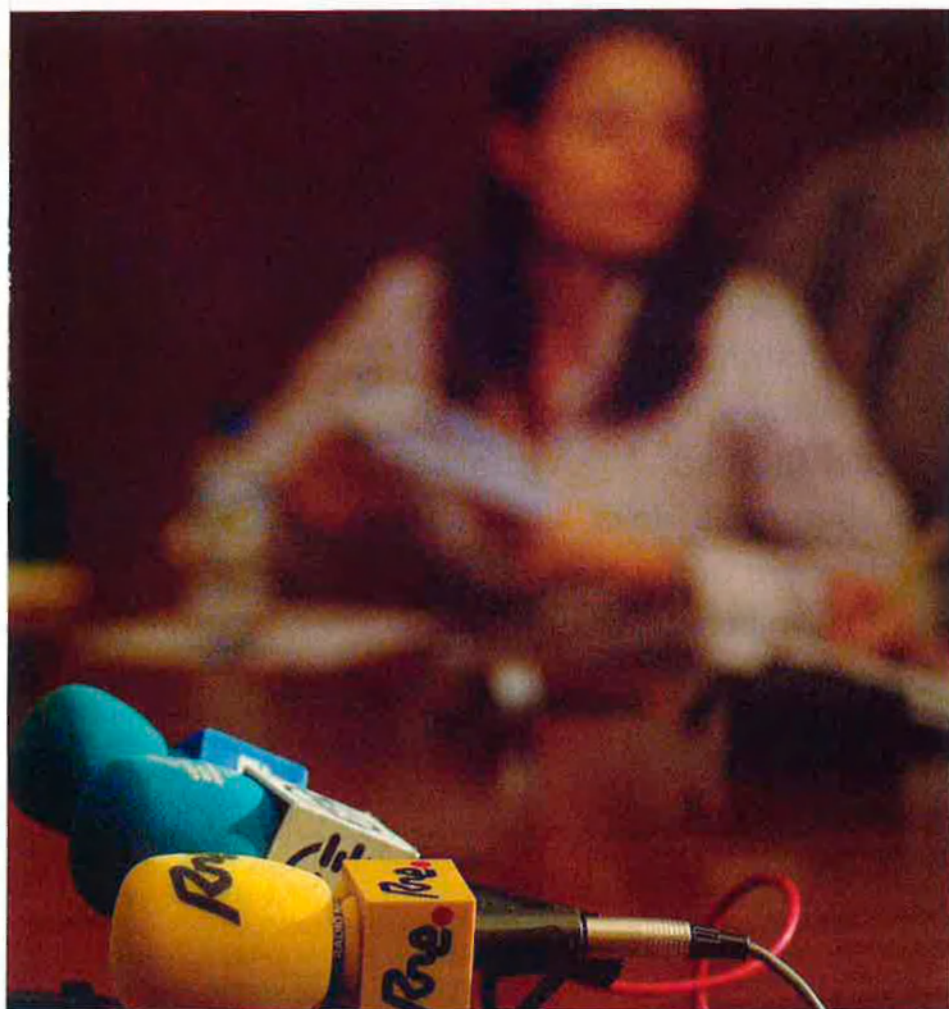
El gen responsable d'engegar la diferenciació o aturar-la i fer marxa enrere



Juan Carlos Izpisúa és director del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona i un dels autors d'aquesta recerca.

és el Nanog, la importància del qual en les peculiaritats de les cèl·lules mare embrionàries es demostrà fa tres anys.

Segons Ángel Raya, les cèl·lules mare embrionàries de mesoderma reben senyals que les indueixen a diferenciar-se en cèl·lules d'os mitjançant unes proteïnes anomenades BMP. Però alhora aquestes cèl·lules mare embrionàries tenen també un gen específic, el T/Brachyury, que és un factor de transcripció que indueix l'expressió de Nanog. Aquest és el responsable que augmenti la quantitat de Nanog i que, en aquest moment, es produeixi una mena d'interferència en les ordres que demanen la diferenciació de la cèl·lula. Això fa que la cèl·lula pluripotencial, en aquest moment, deixi córrer la diferenciació i faci la marxa enrere per esdevenir un altre cop pluripotencial. Els investigadors han pogut estudiar i descriure tot el procés i identificar tots els “jugadors moleculars” que hi intervenen.



Les conclusions d'aquests descobriments obren noves línies d'investigació que seran bàsiques per a qualsevol aplicació de teràpies basades en cèl·lules mare. De moment s'ha fet un gran pas en el coneixement sobre què en regula la diferenciació, la proliferació i els mecanismes que la fan "immortal".

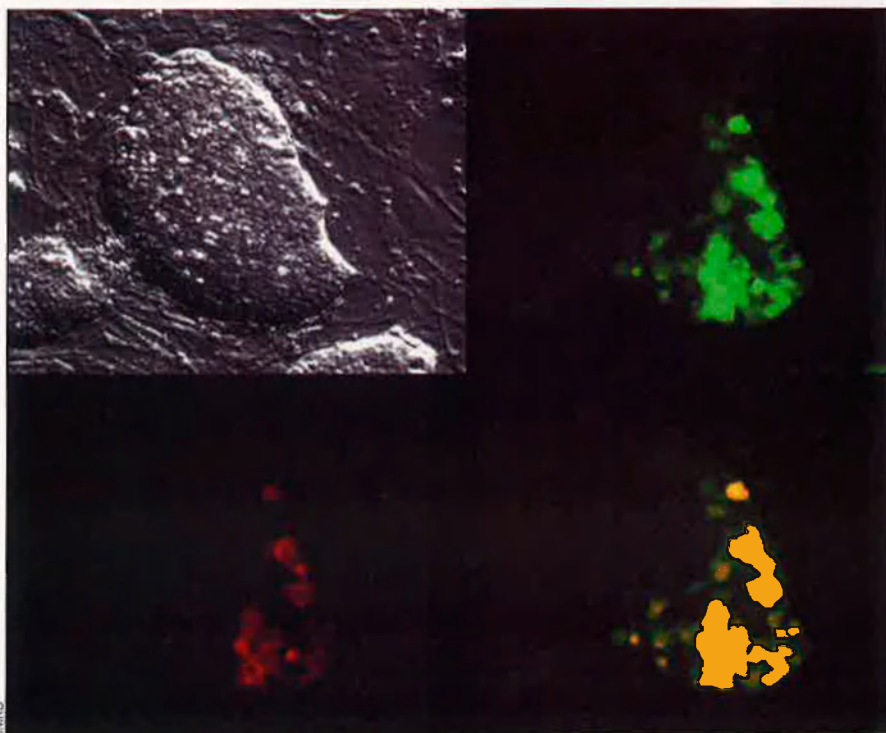
Les tres coses són importants, perquè el fet de provocar la diferenciació, mantenir la immortalitat –o fins i tot fer indiferenciada una cèl·lula que s'ha especialitzat– i limitar la capacitat de proliferació són bàsiques per poder treballar amb elles en teràpies i evitar possibles complicacions, com ara el risc de tumors per una proliferació incontrolable.

Els investigadors han pogut estudiar i descriure tot el procés i identificar tots els "jugadors moleculars"

Ángel Raya destaca que la investigació ha estat feta "amb cèl·lules mare de ratolí, que són les que més coneixem". Ara, evidentment, s'ha d'estudiar si amb cèl·lules humanes passa el mateix: "mirarem si hi ha res de semblant que regula la cèl·lula mare humana: els jugadors moleculars no són els mateixos; el Nanog sí que funciona per mantenir la pluripotencialitat de les cèl·lules, però la seva expressió no augmenta en les cèl·lules que comencen a diferenciar-se, com hem vist en el ratolí."

Una altra via d'estudi és investigar si altres llinatges –els d'ectoderma i endoderma– funcionen de la mateixa manera. I una tercera, segons Raya, és "mirar com podem induir la diferenciació en el llinatge que més ens interessa, el de mesoderm, per crear cèl·lules de teixits de cor i d'ossos". Aquest és, al capdavant, un dels objectius principals del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona: treballar per permetre la regeneració d'aquests teixits.

*Àlex Milian*



Una colònia de cèl·lules mare on s'aprecia com s'activa l'expressió del gen Nanog (en vermell) en les cèl·lules que inicien el procés de diferenciació. També es veu l'activació del gen T (en verd).