

Tendències

L'esperança de la medicina regenerativa

Embrions per curar

Científics dels EUA clonen cèl·lules humanes amb finalitats terapèutiques

JOSEP CORBELLA
Barcelona

En una investigació que promet revifar el debat bioètic sobre els experiments amb embrions, científics dels EUA han obtingut cèl·lules mare a partir d'embrions humans clonats amb finalitats terapèutiques.

La investigació obre la via, d'una banda, a dissenyar experiments amb cèl·lules obtingudes d'embrions per estudiar malalties greus. I, d'altra banda, a utilitzar cèl·lules embrionàries per

PRIMERS USOS MÈDICS

Les malalties de l'ADN mitocondrial, primeres candidates a ser tractades

REGENERAR EL COR

Els investigadors han obtingut cèl·lules cardíaques amb capacitat de bategar

desenvolupar nous tractaments per a malalties avui incurables.

“Estem treballant amb micos en trasplantaments de teixits derivats de cèl·lules mare obtingudes per clonació; si els resultats són positius, tenim previst passar a fer assajos clínics” en els quals la tècnica s'oferirà a persones, ha declarat per correu electrònic Shoukhrat Mitalipov, director de la investigació, de la Universitat de Salut i Ciència d'Oregon.

Les primeres malalties que es tractaran amb cèl·lules mare obtingudes d'embrions “seran probablement malalties causades per mutacions de l'ADN mitocondrial”, assenyala Mitalipov. La investigació s'ha basat preci-

sament en la clonació de cèl·lules d'un pacient amb síndrome de Leigh, una greu malaltia de l'ADN mitocondrial que afecta el sistema nerviós.

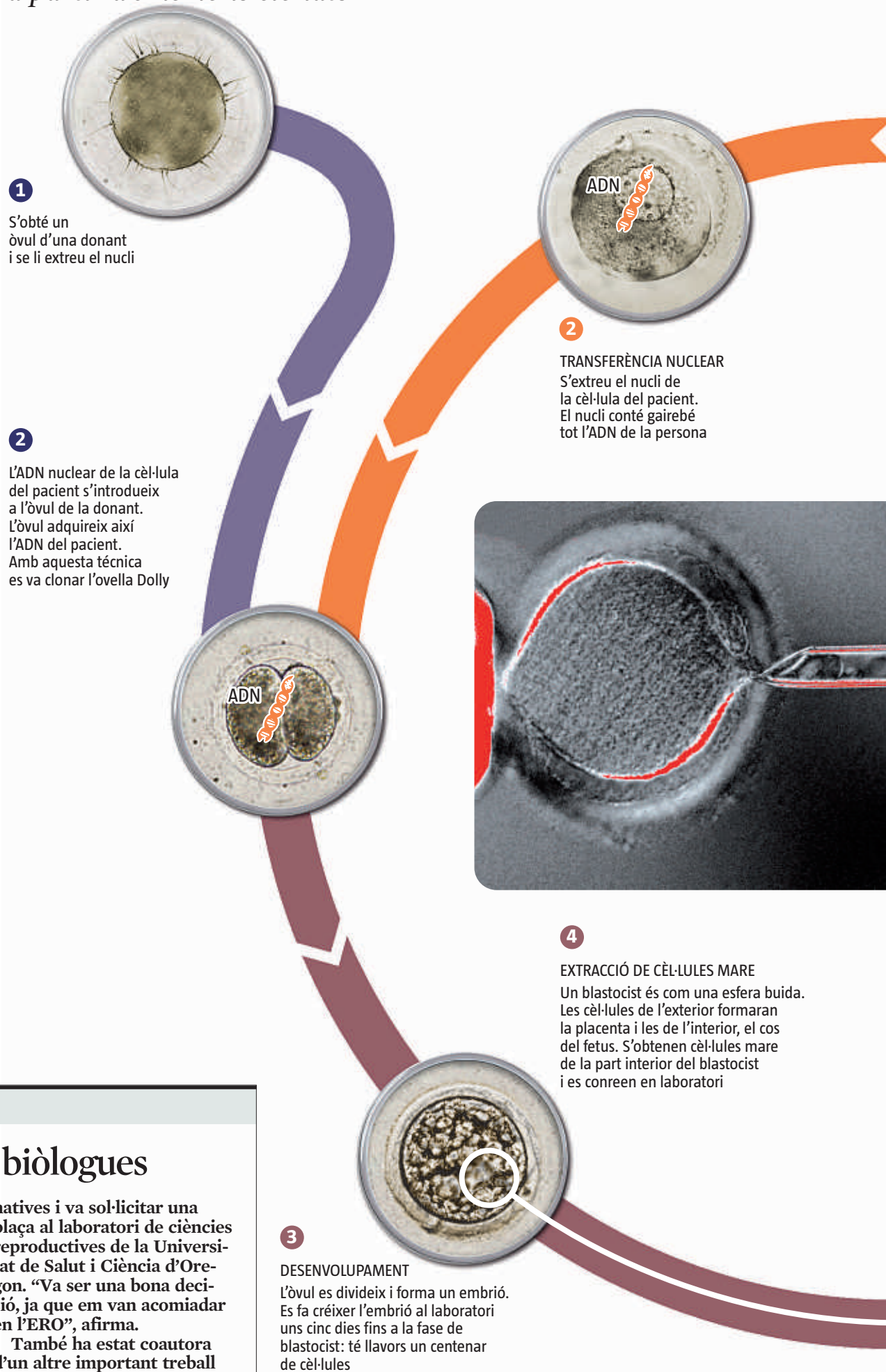
A més llarg termini, aquestes cèl·lules són vistes com una esperança per regenerar òrgans i teixits deteriorats, com el cor en persones amb insuficiència cardíaca, les cèl·lules productores d'insulina en persones amb diabetis o les neurones productores de dopamina en persones amb parkinson. Els investigadors d'Oregon han demostrat que les cèl·lules derivades d'embrions es poden convertir en cèl·lules del cor amb capacitat de bategar. Això “demostra el potencial que tenen per a la medicina regenerativa”, segons escriuen a la revista *Cell*, que ahir va anunciar els seus resultats.

Una altra possible aplicació en el futur és l'obtenció de cèl·lules per a trasplantaments de medul·la òssia. Com que les cèl·lules tindrien el mateix ADN nuclear que el pacient, ja que s'obtingrien després d'una clonació, s'eliminarà el risc de rebuig immunitari. Perquè això sigui viable, tanmateix, caldrà obtenir abans cèl·lules mare hematopoètiques (les que regenerarien la medul·la òssia) a partir de les cèl·lules embrionàries, cosa que fins ara no s'ha aconseguit.

Els resultats de l'equip d'Oregon “representen un avenç molt important; és una cosa que s'estava buscant des de fa molts anys”, destaca Thomas Graf, investigador Icrea del Centre de Regulació Genòmica (CRG) especialista en cèl·lules mare. Graf recorda que el frau científic més flagrant del segle XXI es va produir quan el sud-coreà Hwang Woo-suk va anunciar fa nou anys que havia aconseguit el que ara han fet Mitalipov i el seu equip.

La perspectiva de millorar el tractament de malalties amb cèl·lules obtingudes d'embrions es basa en dues fites científiques

Com s'han obtingut les cèl·lules mare a partir d'embrions clonats



FUGA DE TALENT

Espanya va fer fora una de les biòlogues

■ La investigació que ha obtingut cèl·lules mare d'embrions humans clonats té com a coautora la biòloga espanyola Nuria Martí Gutiérrez, que s'ha incorporat a la Universitat de Salut i Ciència d'Oregon (EUA) després de ser acomiadada en un ERO del Centre d'Investigació Príncep Felip de València. Nascuda a Madrid el 1979,

Martí Gutiérrez es va llicenciar en Ciències Biològiques per la Universitat de València i es va especialitzar en reproducció assistida a l'hospital La Fe de València. Es va incorporar després al Centre d'Investigació Príncep Felip però, quan van començar a circular rumors que es faria un ERO en aquest centre el 2011, va decidir buscar alter-

natives i va sol·licitar una plaça al laboratori de ciències reproductives de la Universitat de Salut i Ciència d'Oregon. “Va ser una bona decisió, ja que em van acomiadar en l'ERO”, afirma.

També ha estat coautora d'un altre important treball sobre tractament de malalties mitocondrials publicat l'octubre passat a *Nature*.

CRONOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓ**1996. Ovella Dolly**

El naixement de l'ovella Dolly demostra que la tècnica de clonació és viable en mamífers

1998. Cèl·lules mare

Científics dels EUA obtenen cèl·lules mare que es poden convertir en qualsevol teixit de l'organisme a partir d'embrions

2006. Cèl·lules reprogramades

El japonès Shinya Yamanaka obté cèl·lules similars a les embrionàries reprogramant cèl·lules adultes amb quatre gens, avenç pel qual rebrà el premi Nobel sis anys més tard

2013. Cèl·lules mare clonades

Investigadors dels EUA obtenen cèl·lules mare estables a partir d'embrions humans clonats

de finals del segle XX: el naixement de l'ovella Dolly el 1996, que va demostrar que la tècnica de transferència nuclear és viable en cèl·lules de mamífer com les humanes; i el cultiu de cèl·lules mare embrionàries el 1998, que va demostrar que a partir d'un embrió es podrien ob-

tenir múltiples línies cel·lulars diferents.

Però fins ara ningú no havia aconseguit clonar embrions humans i derivar-ne cèl·lules mare útils per a tractaments de medicina regenerativa. Els embrions obtinguts per clonació solien interrompre el seu desenvolupament quan tenien només vuit cèl·lules. I en els pocs casos en què progressaven fins a la fase de blastocist, quan ja tenien uns cinc dies i un centenar de cèl·lules, no s'havien obtingut cèl·lules mare estables.

Els investigadors d'Oregon han identificat els obstacles que

impedien el correcte desenvolupament dels embrions humans després d'una clonació. I han perfeccionat el protocol de manipulació dels embrions per superar aquests obstacles.

“És una investigació extraordinària, amb una sèrie d'experiments impecables i una tasca monumental”, va destacar ahir la biòloga Anna Veiga, directora del Banc de Línies Cel·lulars del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB).

Segons Veiga, el principal valor de la investigació és científic, perquè “explica una cosa que fins ara no enteníem; sabem derivar cèl·lules mare embrionàries de moltes espècies, però no humanes, i no sabem per què”.

Malgrat tot, Veiga dubta que es desenvolupin noves teràpies basades en cèl·lules mare individualitzades per a cada pacient, com proposen els científics d'Oregon. “No crec que això passi –afirma–. Serà més pràctic crear bancs de cèl·lules embrionàries representatives de la població”, de manera que es puguin utilitzar sense risc de rebuig immunitari encara que no procedeixin del mateix pacient.

Les millores que han introduït els investigadors d'Oregon inclouen, entre altres avenços, l'ús d'un virus inòcua per introduir l'ADN que es vol clonar a l'interior de l'òvul, el tractament dels embrions amb cafeïna per inhibir l'enzim fosfatasa, o la selecció d'òvuls d'alta qualitat.

Segons els resultats presentats a *Cell*, els òvuls obtinguts en grans quantitats amb tractaments d'estimulació ovàrica ofereixen resultats mediocres. En canvi, en aquells casos en què s'obtenen pocs òvuls per cicle els resultats són millors.

En conjunt, un 12% dels òvuls utilitzats en la investigació han donat lloc a cèl·lules mare útils. Però en el cas d'una donant amb òvuls de qualitat excepcional, el percentatge ha arribat al 50%.

Aquests percentatges “són molt bons, s'ha aconseguit una eficiència alta”, destaca Thomas Graf, del CRG. Tot i així, “els òvuls de donant són un bé escàs i poden ser el principal factor limitador a l'hora d'estendre aquesta tècnica”.

Les cèl·lules mare obtingudes

en la recerca tenen una activitat genètica normal i són equiparables a les de qualsevol embrió sa. Per tant, com sostenen els científics d'Oregon, tenen més potencial per a la investigació que les cèl·lules adultes reprogramades –que es coneixen com a cèl·lules iPS– desenvolupades pel premi Nobel Shinya Yamanaka.

Bona part dels estudis sobre cèl·lules mare en els últims sis anys s'han basat en aquestes cèl·lules iPS. Tanmateix, no són del tot equivalents a les cèl·lules embrionàries, es tem que puguin augmentar el risc de càncer i se'n qüestiona l'ús amb finalitats terapèutiques.

L'equip científic que dirigeix Mitalipov a Oregon “té una tra-

ELOGI D'ANNA VEIGA

“Extraordinari, una sèrie d'experiments impecables, una tasca monumental”

MILLOR QUE LES CÈL·LULES IPS

Les cèl·lules derivades d'embrions tenen més potencial que les adultes reprogramades

FALTEN ÒVULS

L'escassetat d'òvuls de donant serà el factor limitador principal en la nova tècnica

jectòria reconeguda amb múltiples investigacions en revistes de primer nivell”, recorda Anna Veiga, del CMRB. És un equip amb experiència en estudis amb primats, la qual cosa ha estat clau en l'èxit de la investigació, ja que ha perfeccionat en macacos rhesus la tècnica que després han aplicat amb èxit a cèl·lules humanes. Ha superat així altres equips d'investigació que havien intentat passar directament dels estudis en ratolins –on la tècnica els funcionava– a cèl·lules humanes –on fracassava.●

APROVEU QUE ES CLONIN EMBRIONS AMB FINALITATS MÈDIQUES?
www.lavanguardia.com

1**OBTENCIÓ DE CÈL·LULES**

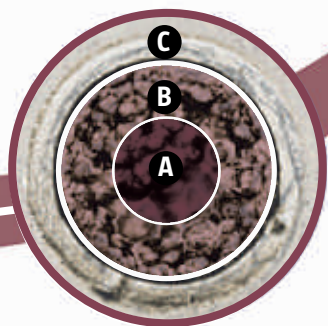
S'obté una cèl·lula d'un pacient. En aquest cas s'han utilitzat cèl·lules de la pell



Instant de l'extracció del nucli de l'òvul. Imatge facilitada per la Universitat de Salut i Ciència d'Oregon

5**OBTENCIÓ DE LÍNIES CEL·LULARS**

Les cèl·lules del blastocist obtingudes en l'experiment tenen una activitat genètica normal, igual que les de qualsevol embrió sa. A partir d'aquestes cèl·lules mare, els investigadors han obtingut els diferents tipus de cèl·lules que formen el cos humà



A. Capa interna (endoderma). Formarà cèl·lules d'òrgans com el pàncrees, l'estómac, el fetge o l'aparell respiratori

B. Capa intermèdia (mesoderma). Formarà les cèl·lules dels músculs, (entre els quals el cor) i la sang

C. Capa externa (ectoderma). Formarà cèl·lules de la pell, la boca, l'ull i el sistema nerviós

6**LÍNIES DE FUTUR**

A partir de les cèl·lules mare embrionàries, els investigadors esperen produir teixits en el laboratori per curar òrgans fets malbé. Les malalties que es podrien beneficiar d'aquesta tècnica inclouen, entre d'altres, la insuficiència cardíaca, la diabetis i els trastorns neurodegeneratius. Com que les cèl·lules obtingudes són genèticament iguals que les del pacient, no hi hauria risc de rebuig immunitari

AVENÇ EN FERTILITAT**Llarga vida als ovaris**

■ Científics de l'Institut Nacional de l'Envel·liment dels EUA han aconseguit prolongar la vida fèrtil dels ovaris estimulant l'activitat de la proteïna Foxo3, segons resultats presentats aquesta setmana a la revista *Nature Communications*. La investigació s'ha basat en ratolins, tot i que els científics assenyalen que la proteïna té un efecte similar en l'espècie humana. Els experiments han mostrat

que Foxo3 augmenta la fertilitat al voltant d'un 40% en femelles de ratolí. A més, la proteïna té un efecte rejuvenidor sobre els ovaris, ja que les femelles amb més Foxo3 tenen una activitat ovàrica similar a la de femelles d'edats més joves. En l'espècie humana, aquesta proteïna “és una diana potencial per alleujar el declivi fisiològic de la fertilitat femenina”, conclouen els investigadors.