



Biomedicina

El misteriós cas del ronyó que deixava entrar el covid

Minironyons desenvolupats a l'IBEC ajuden a entendre com és que els pacients amb diabetis tenen covid més greu

Xavier Pujol Gebellí

El febrer del 2020, just a l'inici de la pandèmia de covid, gairebé a tot el món es parlava d'un virus respiratori. La fase aguda de la malaltia afectava, en efecte, sobretot pulmons i vies respiratòries. Passaria un bon temps abans no es veiés que aquesta primera apreciació era errònia. Dos anys més tard sabem que l'afectació és multiorgànica i que no només els pulmons la pateixen. Entre d'altres, ataca els ronyons i, com acaba de publicar l'equip de Núria Montserrat, investigadora Icrea a l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), a la revista *Cell Metabolism*, els ronyons de pacients amb diabetis de tipus II són els que més pateixen els efectes de la infecció. Què ho fa que sigui així? Montserrat ha trobat la resposta en els minironyons que ha aconseguit posar a punt.

La importància de la porta d'entrada

La feina de la investigadora ha sigut llarga i minuciosa, i, de fet, comença just abans de l'arribada de la primera onada i el tancament domiciliari de la població gràcies a una col·laboració científica entre l'IBEC, el Karolinska Institutet, a Suècia, i la Universitat British Columbia de Vancouver, al Canadà. La idea era estudiar utilitzant organoides com el SARS-CoV-2 infecta cèl·lules humanes. En aquell moment, tot i que ja s'havia donat l'alarma des de la ciutat xinesa de Wuhan i hi havia els primers casos a Itàlia, encara no es parlava de pandèmia ni es preveïen les dimensions catastròfiques que acabaria tenint. "Ja es coneixia la seqüència del virus, però els models d'estudi eren molt limitats", recorda la investigadora.

A més, s'havia determinat "sense cap mena de dubte" que la porta d'entrada del virus a les cèl·lules és un enzim situat a la superfície de la membrana. És l'ACE2; de fet, un receptor de membrana al qual s'enganxa el virus i obre la porta perquè entri i infecti la cèl·lula. L'abril del 2020, els equips de l'IBEC i de la universitat canadenca van publicar la demostració a la revista *Cell Metabolism*. "Podíem entendre les primeres passes de la infecció del virus", diu ara Montserrat.

Des del 2005 es coneix el paper de l'ACE2 com a via d'entrada del virus a les cèl·lules. En particular, del SARS-CoV-1. I des del 2017 sabem que hi ha un fàrmac disponible per combatre els seus efectes o la fibrosi quística. És una proteïna recombinant similar a l'ACE2 que en lloc de deixar passar el virus, l'atrapa. En proves de laboratori re-

dueix fins a 5.000 vegades la càrrega viral. També es va provar amb humans infectats de covid amb "molt bons resultats". És a dir, durant un temps va ser candidat a medicament per combatre la malaltia. "L'aposta per les vacunes va frenar el seu desenvolupament", puntualitza la investigadora.

Va ser justament el treball amb organoides aplicats al covid que va permetre observar una correlació entre la malaltia i la diabetis tipus II. És aleshores, març del 2020, que els mateixos investigadors decideixen entrar de ple a estudiar si en efecte existeix aquesta relació. De nou, Vancouver i Estocolm participen en la recerca. És així com neix el minironyó diabètic. "Hem vist que s'infecten molt més els ronyons diabètics". La causa, assenyalava Montserrat, és que l'ACE2 està molt més present en el ronyó diabètic. A més, el metabolisme energètic de les cèl·lules del ronyó està alterat. "Respiren diferent", diu Montserrat. Això que expliquen els organoides s'ha comprovat que passa també en ronyons humans. "Els ronyons diabètics s'infecten més, però si relaxem el metabolisme de les seves cèl·lules cau la infecció", afegeix. La verificació és rellevant perquè prop del 30% dels malalts de covid-19 acaben tenint problemes de ronyó, alguns de prou greus per requerir intervencions agressives. La qüestió guanya interès pel gran nombre de pacients amb covid persistent.

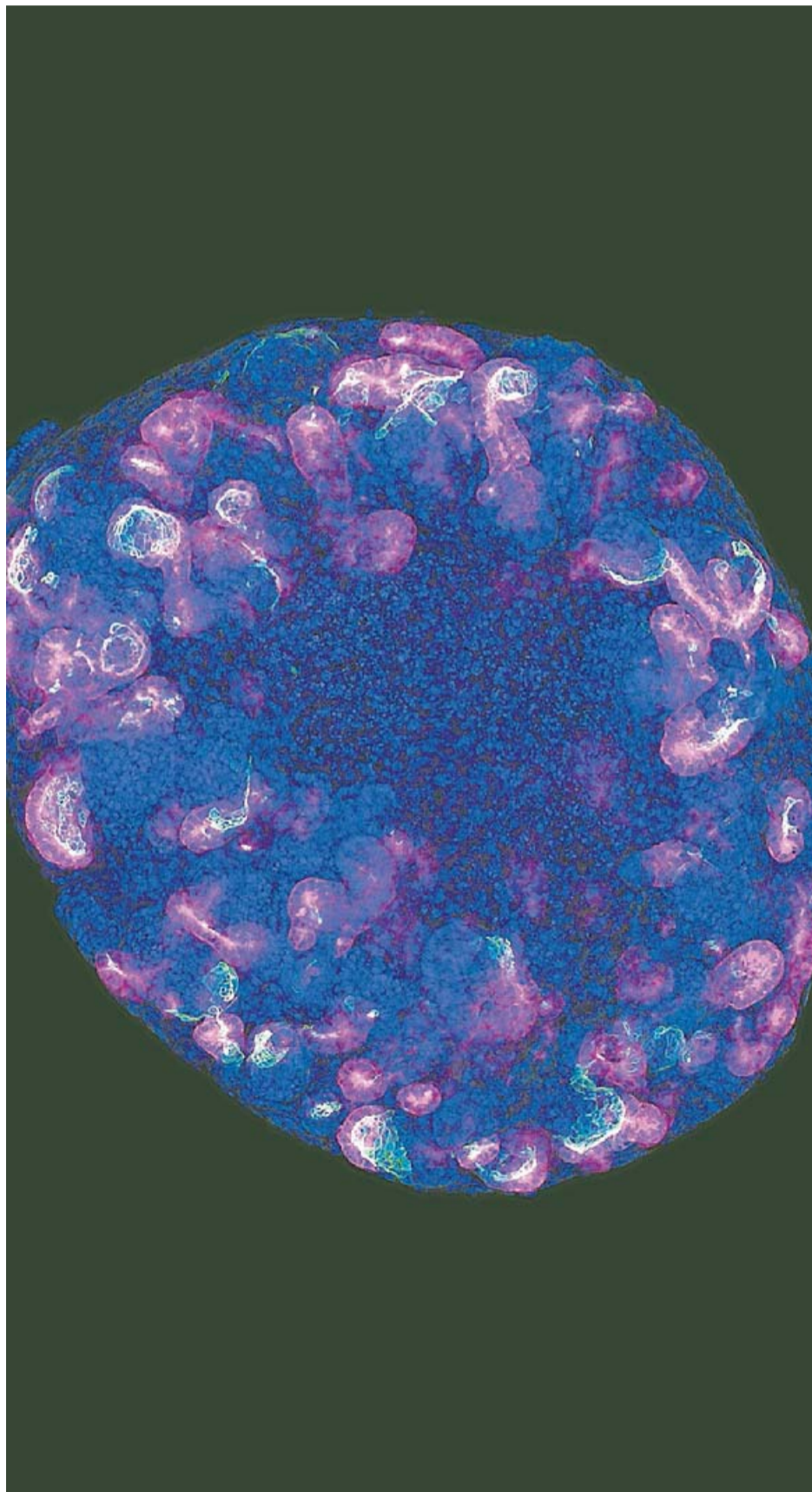
"En 16 dies instruïm un conglomerat de cèl·lules diferents que es comporten com un minironyó", precisa Montserrat. Un ronyó adult té 23 tipus cel·lulars i els minironyons en tenen 16. "Són pràcticament funcionals", assegura. Com a mínim ho són per a la funció que tenen encomanada, que és estudiar malalties i provar efectes de medicaments, tot i que recorden més un òrgan embrionari que no pas adult. Per edició genètica, amb CRISPR, els investigadors han eliminat l'ACE2 de minironyons sans i diabètics. Sense el receptor no hi ha infecció.

Com fer un organoide

Tant els minironyons com qualsevol altre organoide surten o bé d'una cèl·lula mare adulta i, per tant, ja especialitzada i que se sol obtenir de teixit de pacient, o de cèl·lules mare pluripotents, que es poden especialitzar en qualsevol òrgan o teixit. Aquestes cèl·lules poden ser d'origen embrionari o bé "reprogramables", les conegudes com a cèl·lules iPS. També es poden obtenir de malalts, de la pell per exemple, i introduir-hi mutacions amb enginyeria genètica.

Segui el tipus que sigui, les cèl·lules es cultiven al laboratori formant estructures tridimensionals, un pas que ajuda a entendre la morfologia i formació dels òrgans, i, un cop formades, l'estudi de malalties. En aquest procés les cèl·lules s'autoorganitzen de manera que cada tipus es col·loca on li pertoca. Com que la perfecció no acaba d'existir, encara falta molta recerca per aconseguir la vascularització o la innervació adients.

Montserrat prové del camp d'estudi de les cèl·lules iPS i la seva aplicació en cor, ronyó i retina. En el seu treball va ser essencial la col·laboració amb Juan Carlos Izpisua Belmonte, investigador de l'Institut Salk de la Jolla, a Califòrnia. Amb ell va començar a modelar malalties genètiques des de l'Institut de Medicina Regenerativa de Barcelona, on treballava aleshores. Gràcies a un ajut del Consell Europeu de Recerca (ERC, en les sigles en anglès) va arribar a l'IBEC. El seu somni seria connectar organoides per constituir un sistema complex i el trasplantament de miniòrgans per reparar òrgans danysats. —



Imatge combinada d'un organoide de ronyó creat al laboratori per l'equip de Núria Montserrat. INSTITUT DE BIOENGINYERIA DE CATALUNYA (IBEC)