



ENTREVISTA

«Abans de la covid semblava que no existiem» Núria Montserrat ens rep al seu laboratori de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya, on dirigeix un grup de recerca en el camp de la medicina regenerativa. En el seu laboratori volen comprendre com es generen les cèl·lules del nostre organisme i com esdevenen malalties. Per aconseguir-ho, el seu equip utilitza bulbs de cabells per generar cèl·lules mare, a partir de les quals, afegint-hi les ordres químiques oportunes, obtindran petits òrgans artificials. Aquests «organoides» són models en miniatura de teixits i òrgans, útils per a estudiar malalties humanes i desenvolupar noves teràpies.

IBEC-ICREA

La descripció amb què van obtenir organoides de ronyó va ser considerada per la revista «Science» un dels deu avenços significatius més importants de l'any 2013. Ha rebut nombrosos premis i reconeixements per la seva investigació, entre els quals el Premi Nacional de Recerca, i és considerada una de les principals científiques en el camp de la medicina regenerativa a tot el món.

Nascuda a Barcelona, Núria va estudiar a la Universitat de Barcelona, on ara és professora associada. Ha desenvolupat la seva carrera a diversos centres de recerca europeus i dels Estats Units. És membre de diverses societats científiques i, a més, participa en les activitats divulgatives que li proposen, sigui per ràdio, televisió o premsa *online* i escrita. Ha estat coordinadora de la primera Biennial Ciutat i Ciència organitzada per l'Ajuntament de Barcelona. A títol personal, es declara aficionada a la mitologia clàssica i amant del jazz i de la música en general.



Una entrevista de **CRISTINA JUNYENT**
Fotografies d' **ALEX RADEMAKERS**



NÙRIA MONTSERRAT



ENTREVISTA

Fer ciència és fer-se preguntes. Quines us en feu al teu laboratori, Núria?

Ens preguntem com funcionen els teixits i per què deixen de fer-ho en malalties de base genètica que afecten diversos òrgans, com en la diabetis, en què una exposició no regulada a la glucosa oxida i fa malbé els teixits dels òrgans «diana». Per respondre-hi, comparem el comportament de les cèl·lules malaltes en relació amb les sanes.

Ens preguntem també com, en una patologia congènita de ronyó o de cor, l'expressió dels gens afecta el teixit des del moment zero. Perquè, quan un pacient arriba a la consulta, la malaltia s'ha declarat fa temps.

Per conèixer els primers estadis de la diabetis al ronyó o a la retina, cal saber com es generen els teixits en condicions normals i per què deixen de funcionar. Per respondre-hi, reproduïm l'òrgan que volem estudiar, generem els models d'estudi.

El teu laboratori és pioner en la generació de miniòrgans, també coneguts com a «organoides». Com els obteniu?

Imitem la situació dins l'embrió. Per obtenir el teixit que volem estudiar, donem instruccions a cèl·lules indiferenciades, els afegim el senyal químic necessari en el moment oportú i obtenim «organoides» semblants als òrgans embrionaris. Com en una recepta de cuina.

Primer creem les cèl·lules que emprarem al laboratori. A cèl·lules de cabell o de pell d'un individu sa els afegim proteïnes que s'uneixen al material genètic i controlen l'activitat dels gens. I obtenim cèl·lules mare pluripotents capaces de generar més de dos-cents tipus diferents dels tres teixits embrionaris: ectoderm (sistema nerviós), mesoderm (múscul) i endoderm (glàndules). Un cop els tenim, els cultivem en estat indiferenciat durant un temps indefinit... Estem treballant amb cèl·lules mare que vam preparar el 2008!

Quan volem obtenir teixit específic (ronyó, cor, retina...), els afegim estímuls químics que provoquen el desenvolupament de l'òrgan que ens interessa. Sabem que, en afegir les molècules que donen el tret de sortida per fer l'organoide, s'inicia el rellotge embrionari i els esdeveniments se succeeixen en moments concrets. En un ratolí —que es desenvolupa en 22 dies—, el dia 4 ja hi ha cèl·lules primordials; a partir d'aleshores, tenim quatre dies per instruir-les, atès que el primordi del ronyó es comença a formar a partir del dia 8,5.

Les cèl·lules es desplacen dins l'embrió; segons on s'acaben disposant en el seu tronc, reben senyals químics específics que activen i desactiven diversos

programes genètics i es formen diferents òrgans. El dia 14 i mig, al ronyó hi ha dues estirps de cèl·lules: les que fan les nefrones, unitats que filtren, i les que fan el sistema collector que recull el filtrat.

Fa quatre anys fèiem 48 organoides de ronyó per experiment; ara n'obtenim 30.000. També en reduïm la mesura, perquè, dins una esfera gran, el medi de cultiu no perfora bé. Si en els primers cultius n'agregàvem 250.000; hem rebaixat a 100.000, 50.000, 2.000, i fins a 500 o menys... Hem vist que 500 és el nombre òptim perquè la suspensió profundui bé a totes les cèl·lules de l'organoide.

Quan teniu els organoides ja podeu estudiar la patologia...

Gairebé un 30% de les malformacions genètiques són renals; d'aquestes, entre el 30 i el 40% necessitarà un trasplantament. Ens preguntem si la causa que un nadó neixi sense un ronyó és un problema genètic o si s'esdevé durant el desenvolupament, quan les cèl·lules es desplacen dins l'embrió.

Que moltes patologies, com ara la diabetis, siguin síndromes que afecten alhora diversos sistemes —ronyó, oïda, sistema visual o cervell— indica que són resultat de programes genètics comuns que, en les fases primerenques de l'embrió, s'encenen i s'apaguen alhora. Ens preguntem què és comú i què no ho és en els primers moments del desenvolupament de la retina i del ronyó en organoides als quals hem introduït la mutació de la malaltia.

Des de fa un parell d'anys, i a partir d'un congrés, també treballem en trasplantaments. Col·laborem amb un investigador que estudia el comportament metabòlic de cèl·lules de ronyó de porc. Per poder ser trasplantat, el teixit es preserva en una màquina que el manté nodrit i oxigenat. Ens preguntem quina perfusió pot allargar la vida de l'òrgan *ex corpore* aplicant-hi organoides de ronyó. Estem a punt de publicar un article junts.

Els congressos són fòrums de discussió.

Als congressos explico a col·legues i competidors que hem publicat i que investiguem. Algun company m'ha advertit: «No has vist que hi havia aquell paio?» Penso: «Si el paio demà replica l'experiment al seu laboratori, necessitarà uns quants mesos. Si té més recursos que nosaltres, mala sort!» M'estimo més la competència sana. Em prenc els congressos com una oportunitat d'escoltar crítiques de col·legues: «Has pensat això?», i potser acabem presentant un projecte conjunt. N'he tret més beneficis que males experiències.



**EN AQUEST MOMENT,
LESFORÇ ESTÀ MOLT MALVIST.**



ENTREVISTA

Un benefici ha estat estudiar la covid en organoides...

El febrer de 2020 vam convidar un immunòleg que havia emprat organoides per trobar la porta principal d'entrada del virus SARS-CoV-1 a les cèl·lules humanes —la molècula ACE2, que és a la membrana d'algunes cèl·lules. Ha trobat una molècula terapèutica semblant que s'adhereix al virus i li impedeix l'entrada a les cèl·lules. Se sospitava que el SARS-CoV-2 tenia la mateixa porta d'entrada.

El 10 de febrer vam començar a treballar amb l'immunòleg, ja que, tot i ser una malaltia bàsicament respiratòria, els tubs de la nefrona expressen ACE2. I amb un laboratori de l'Institut Karolinska que havia participat en la seqüenciació del virus. Cada setmana els enviàvem els organoides en avió, els infectaven i ens els retornaven per als assajos postinfecció. A l'abril vam publicar a «Cell» el primer article que descrivia l'ús d'organoides per estudiar la covid. Poc abans que sortissin les vacunes vam provar en pacients la molècula terapèutica administrada per via endovenosa. Ara, l'empresa amb què treballem estudia com administrar-la en esprai.

Així que, durant la pandèmia, quan tothom feia pa i els altres laboratoris tancaven, nosaltres no vam deixar de treballar. Ens vam trobar a primera línia amb viròlegs i immunòlegs, i amb els projectes que vam demanar: del fons covid de l'ISCIII, de la Fundació BBVA, tenim un projecte coordinat H2020. Va ser una temporada frenètica, però sentíem que la nostra feina era útil i es podia traslladar ràpidament. Crec que serà el millor temps de la meua carrera investigadora.

Núria, ets investigadora ICREA en ciències de la vida. Què vol dir?

ICREA és una acadèmia de recerca que promou l'excellència científica a Catalunya per ser referent científic mundial. Els investigadors som escollits per concurrència competitiva; hi accedim proposant una recerca; cada any justifiquem l'activitat feta, la producció en comunicació, en transferència de tecnologia... Cada cert temps, ICREA t'avalua, i jo hi soc des del 2019 i he superat una primera avaluació. ICREA paga el meu salari i el d'uns 250 companys més, però és molt més: t'acompanya en tot.

Has parlat tota l'estona en plural. Quants sou a l'equip?

El grup oscil·la entre vuit i dotze persones, perquè acoïm estudiants. No en podem acceptar més de quatre,





NÚRIA MONTSERRAT

perquè els volem tutelar ben de prop; fan la feina de laboratori i la redacció d'un treball amb un membre de l'equip. Ara farà uns tres anys, a l'IBEC es va obrir una convocatòria per a una altra investigadora sènior, que va guanyar la química Elena Garreta.

D'on obteniu recursos per a fer recerca?

De projectes competitius. El 2015 em van donar una beca *starting grant* de l'European Research Council. Poc abans d'acabar-la el 2020, em va ser concedida una *consolidator*. Va ser molta sort poder-les encadenar, perquè garanteixen el finançament durant cinc anys i permeten fer recerca fonamental. Habitualment, una convocatòria t'emmarca en un camp de recerca, però les ERC permeten fer la recerca que vols, afavoreixen la ciència fonamental —explorar preguntes difícils d'adreçar a altres convocatòries.

Coordines la Plataforma de Biobancs i Biomodels de l'Institut de Salut Carlos III.

El 2020 hi va haver una convocatòria competitiva de l'ISCIII per coordinar la xarxa nacional de biobancs i biomodels, una estructura de recerca de servei a la comunitat científica en projectes públics i privats. Regula la recepció, custòdia de mostres i dades clíniques associades, com també de biomodels (organoides, models animals i impressió 3D). És un projecte que funciona molt bé, m'he trobat un regal!

La Plataforma de Biobancs i Biomodels de l'Institut de Salut Carlos III (ISCIII) està formada per diverses unitats universitàries i hospitalàries, cada una amb la seva col·lecció de mostres, recursos o serveis, gestionats sota els mateixos estàndards de qualitat. Des del 2021, a través de l'ISCIII formem part de l'estructura europea de Biobancs BBMRI-ERIC. Quan un investigador requereix cèl·lules o organoides per validar un fàrmac o identificar els mecanismes d'una malaltia, s'adreça a un biobanc o a una unitat.

També ets jove investigadora de l'Organització Europea de Biologia Molecular (EMBO).

L'any de la covid em vaig presentar al programa EMBO Young Investigator per ser *fellow* durant quatre anys, i em van seleccionar. A l'estructura EMBO, a més dels països membres, hi ha l'Índia, Israel, Xile, l'Argentina, Singapur... Fa dues setmanes vaig estar a l'Índia amb altres *young fellows* en un congrés d'organoides, i ahir em va arribar una invitació per anar

a l'Argentina... EMBO propicia la col·laboració entre investigadors de disciplines similars o molt diferents per estendre els àmbits de discussió.

A més, ets Premi Nacional de Recerca.

Tot va passar l'any 2020! Abans de la covid semblava que no existíem i el premi ens va visibilitzar. Bé, ens havien donat un premi de la Fundació Renal Íñigo Álvarez de Toledo, que promou la recerca en malalties de ronyó.

Constantes y Vitales és la campanya creada el 2014 per La Sexta i la Fundació AXA, amb l'objectiu que el PIB dedicat a ciència pugi al 2% per potenciar la investigació mèdica de qualitat. A més de visibilitzar el problema posant-hi veu amb cares conegudes, convoquen premis de recerca biomèdica en quatre categories: millor publicació, jove talent, divulgació en prevenció mèdica i carrera investigadora. Un dia van trucar i em van dir: «Tens una menció perquè considerem que la teva publicació és la més important del 2020 en biomedicina», per l'article de «Cell» mencionat abans. I el 2022 em van donar el reconeixement al jove talent. Va ser un plaer! Els premis són per a l'equip, no treballem sols!

Què li diries a una dona que vol fer recerca?

Crec que, independentment de ser home o dona, cadascú hauria de reflexionar sobre què és la carrera investigadora i mesurar bé les expectatives, perquè no dona resultats immediats. Per prendre el compromís amb un mateix, cal calibrar l'esforç i el temps que cal dedicar-hi. En aquest moment, l'esforç està molt malvist. De vegades sento: «Em puc esforçar molt i no aconseguir res.» El que dic als estudiants és que sense esforç segur que serà difícil aconseguir el que vulguin. Tant se val si ets periodista o càmera, l'esforç no el pot dedicar ningú altre.

Si he de donar algun consell a més de la reflexió, és que cadascú es recolzi en l'entorn immediat; somiem en el que tenim a prop i en el que podem obtenir aquí. Cal marcar el camí amb les expectatives ben mesurades. He vist persones molt més intel·ligents i molt més ben preparades que jo a qui la frustració ha impedit de continuar la carrera investigadora. També em revolta la negativitat relacionada amb la carrera científica: que si estem mal pagats, que si és precària, que si tots els biòlegs hem d'acabar essent professors... com si fos res dolent! I no és cert! Hi ha moltes activitats precioses lligades a la carrera investigadora. Està molt bé explicar les desgràcies, però també convé explicar casos d'èxit per motivar els joves i acompanyar-los a l'hora d'aconseguir els seus somnis.