



## De sembrar cèl·lules a cultivar òrgans en un xip

L'enginyeria de teixits pot ajudar a resoldre malalties com la malària o el càncer

### Cristina Sáez

Quan vostè, lector, acabi de llegir aquest reportatge, hauran mort almenys set infants menors de cinc anys al món per malària, la majoria a l'Àfrica. Aquesta malaltia tropical desatesa, que es contagia a través de la picada d'un mosquit anòfel infectat per paràsits, afecta prop de 250 milions de persones cada any, i en mata 608.000, la immensa majoria nens i nenes petits, així com dones embarassades, segons dades del 2022 de l'Organització Mundial de la Salut (OMS).

La complicació més greu i letal és l'anomenada malària cerebral. A diferència d'altres patògens, com ara virus i bacteris, que són capaços de creuar una autèntica muralla que envolta i protegeix el cervell, la barrera hematoencefàlica, el *Plasmodium* es queda a les portes i s'acumula als vasos sanguinis que nodreixen el sistema nerviós central. Això provoca inflamació, obstrueix el flux sanguini i pot ocasionar danys similars als d'un ictus, amb seqüeles importants de per vida.

I és precisament aquesta forma virulenta i mortífera de la malària la que va decidir investigar la biòloga Maria Bernabeu quan va aterrar a l'EMBL Barcelona, la seu que l'Institut Europeu de Biologia Molecular té a la capital catalana des de fa set anys. "Tenia clar que volia contribuir a millorar la salut als països més desfavorits", afirma aquesta investigadora, que lidera un dels set grups que hi ha en aquest centre de recerca.

El primer escull, però, amb què va xocar Bernabeu era com estudiar l'origen d'aquesta complicació neurovascular, perquè, per una banda, era òbviament impossible accedir al cervell d'un pacient en el moment de la infecció per veure què estava passant; i per l'altra, no existeixen models animals que puguin replicar com el *Plasmodium* infecta l'hoste, a diferència del que passa en moltes altres malalties, com ara càncer o diabetis, i això impedeix escodrinyar-la per entendre-la. "Vaig començar [durant el doctorat] utilitzant cèl·lules de hámster que tenien receptors humans i que exposàvem al paràsit de la malària", recorda Bernabeu. Però esclar, un hámster és un hámster i el paràsit que infecta els rosegadors és diferent del que infecta humans. Després, mentre feia una estada postdoctoral als Estats Units, va compaginar el treball de camp en zones endèmiques, com ara Tanzà-

nia, Malawi i l'Índia, amb la creació de models computacionals per intentar desxifrar quins trets tenien en comú els pacients i per què alguns progressaven a malària severa.

Va ser aleshores quan, per tractar de completar el trencaclosques que suposava entendre què estava passant al cervell, va decidir començar a emprar una nova eina, molt potent i innovadora, amb què ja havia entrat en contacte en una col·laboració amb un equip de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC): els òrgans en un xip.

Bernabeu n'agafa un i el mostra a l'ARA: a ulls d'un neòfit no sembla més que un petit quadrat de metacrilat amb un patró imprès. I, tanmateix, el xip allotja un sistema tridimensional que replica ni més ni menys que la barreja hematoencefàlica.

"Ens permet reproduir molta complexitat", assegura aquesta investigadora en referència a aquests laboratoris en un xip. Des de com és un vas sanguini del cervell fins a posar cèl·lules cerebrals a la part externa del sistema i el paràsit per dins per veure el dany que causa; o què passa quan les cèl·lules immunitàries estan estimulades i generen inflamació. "Podem mirar-ho tot a poc a poc, de manera separada i al final posar-ho tot en conjunt per veure quina és la resposta general", diu.

### Canvi de paradigma

La recerca d'aquesta catalana és un exemple de com ha evolucionat la investigació biològica en els últims 50 anys i del canvi de paradigma en què ens trobem. "Abans es feien les coses

molt aïllades, i ara amb els sistemes d'enginyeria de teixits ho podem posar tot junt i estudiar les coses amb la complexitat amb què realment estan al cos humà", considera Bernabeu.

Aquesta transició en la manera d'aproximar-se a la biologia va començar fa uns 20 anys. Després de tres dècades centrats a entendre què era un gen o una proteïna, o què hi havia a dins d'una cèl·lula, els investigadors van començar a fer *zoom out*, a obrir focus. "És important saber què fa un gen, però els gens no actuen sols, sinó que interactuen entre ells. Quan en poses deu de junts, apareixen comportaments que no tens quan els estudies de forma individual", assenyala l'investigador ICREA James Sharpe, al capdavant de l'EMBL Barcelona. I, a continuació, manllevant un concepte de la



## BIOMEDICINA

física, rebla: “En biologia, el tot és més gran que la suma de les parts”.

En aquest centre de recerca, que aquesta setmana està de celebracions perquè la institució nodrissa, a Heidelberg (Alemanya) ha fet 50 anys, fan enginyeria, pionera, de teixits. Utilitzen eines com els xips de Bernabeu, però també miniòrgans o organoides per tractar de desxifrar la complexitat dels teixits humans. “És tota una nova àrea de recerca”, insisteix Sharpe, que comenta que se centren en l'àmbit dels teixits, d'organització multicel·lular. “Volem comprendre com s'organitzen centenars o milers de cèl·lules per fer una funció correctament, tant per saber com funciona la biologia com també per poder desenvolupar aplicacions mèdiques”, indica aquest investigador.

#### Fer créixer miniòrgans al laboratori

Això és precisament el que fa una altra de les científiques que treballa en enginyeria de teixits a l'EMBL, la Talya Dayton, l'última líder de grup a incorporar-se al centre. En el cas d'aquesta estatunidenca fa servir organoides per entendre com es desenvolupen els tumors. Va començar treballant amb ratolins modificats genèticament perquè tinguessin càncer de pulmó i de fetge.

“Activàvem específicament els oncogenes perquè apareguessin de manera natural els tumors”, recorda Dayton; tanmateix, resultava complicat identificar quin factor del context influïa més i “per anar a la medicina,

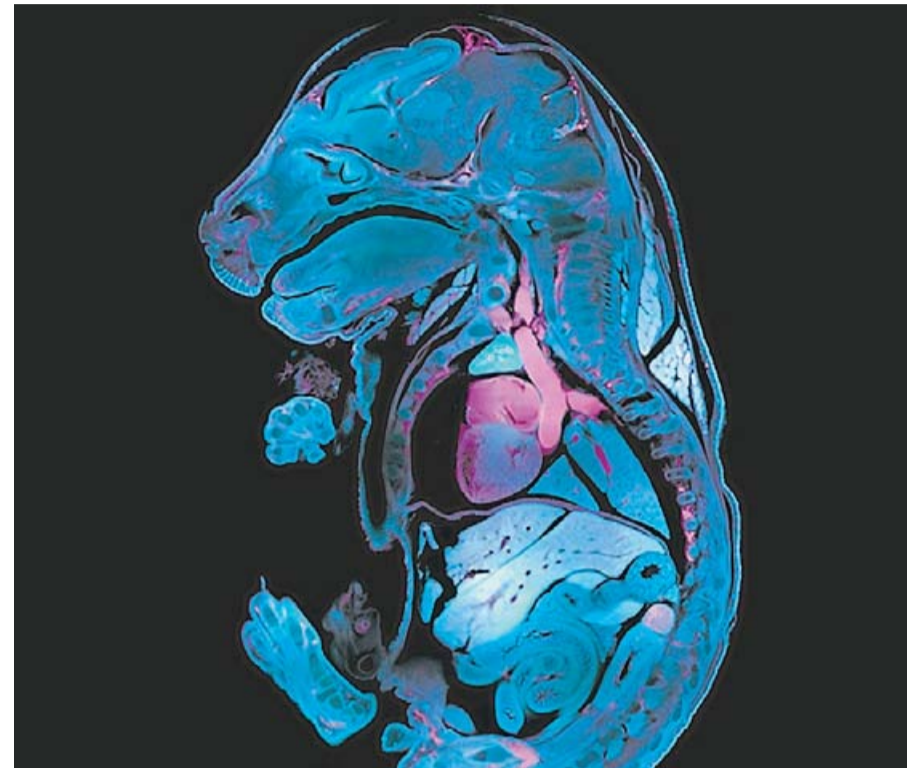
has d'entendre quina és la part que més pes té”, diu.

I això és el que li permet precisament utilitzar organoides. A partir de mostres de pacients, poden fer créixer cèl·lules humanes i generar miniòrgans de les vies respiratòries, una versió 3D funcional, però simplificada del teixit que volen estudiar. “Ens centrem en les cèl·lules neuroendocrines de pulmó, que són molt rares, però importants perquè secreten hormones, tenen connexions amb el sistema nerviós i poden formar tumors”, explica Dayton.

Amb els organoides, poden manipular-les, estudiar-les, i fer-hi experiments, com ara afegir-hi nicotina i veure com responen; o afegir una mutació a les cèl·lules i exposar-les a nicotina per testar hipòtesis com ara “si la interacció entre la genètica i l'ambient porta a desenvolupar tumors”.

També es poden utilitzar per testar fàrmacs. “Estem intentant entendre, sobre la base de certs biomarcadors dels tumors, quins fàrmacs funcionen i quins no”, apunta Dayton.

A més, els organoides es poden anar acoblant, fins a tenir tot un sistema nodrit amb dades dels pacients, per fer-lo el més precís possible. A més a més, amb aquest tipus d'aproximacions s'estalvia l'ús d'animals de laboratori, almenys en les primeres fases dels estudis. Són les noves eines de la biologia, que estan posant les bases de la biomedicina del futur. —



Imatge d'un embrió de ratolí per microscòpia de fluorescència. M. COLL LLADÓ | EMBL

## Mig segle fent ciència de frontera

L'EMBL Barcelona celebra els 50 anys d'aquesta institució pionera

### C.S.

El Laboratori Europeu de Biologia Molecular (EMBL) es va crear a Heidelberg (Alemanya) el 1974, en un moment en què l'atenció estava centrada en la seqüència de l'ADN, i es va fer a imatge i semblança del CERN, la institució de recerca internacional dedicada a la física de partícules. Com el seu homòleg, l'EMBL també és una organització intergovernamental basada en acords entre 29 estats europeus. A més de la seu central, compta amb cinc seus més, a Grenoble, Hamburg, Cambridge, Roma i Barcelona.

Quan es va crear, el camp estava a les beceroles. “S'estaven descobrint els principis fonamentals de com funciona la vida”, explica James Sharpe, investigador ICREA i director de l'EMBL Barcelona. “La primera tècnica per seqüenciar l'ADN es va publicar el 1977, i va caldre esperar fins a finals del 80 per poder començar a modificar l'ADN. Fins i tot aleshores es considerava que seqüenciar un individu seria ciència-ficció”, afegeix.

Durant aquest mig segle de vida, l'EMBL ha empès la recerca europea fent ciència de frontera i ha contribuït a avenços crítics. Sharpe destaca com la recerca feta des d'aquesta institució va portar a desvelar els gens implicats en el desenvolupament de l'organisme, fet pel qual els seus descobridors, Eric F. Wieschaus i Christiane Nüsslein-Volhard, van rebre el Nobel de medicina el 1995.

Una altra fita propiciada per l'EMBL s'ha produït en l'àmbit de la bioinformàtica a través de la seu que aquesta institució té a Cambridge, “un dels hubs més importants d'emmagatzematge de dades de seqüenciació genètica”. A l'Institut de Bioinformàtica Europeu (EMBL-EBI) hi treballen prop d'un miler de científics que atenen cada dia desenes de milions de peticions d'investigadors de tot el món.

“Durant la covid van crear un portal de referència del SARS-CoV2 amb informació genètica i genòmica sobre el virus i les variants que anaven sorgint. Hi accedien investigadors de tot el món per demanar dades i veure com progressava la malaltia”, recorda Sharpe.

Finalment, un altre àmbit en què l'EMBL ha fet contribucions cabdals és el desenvolupament de tècniques d'imatge que han permès veure “coses més grans que una cèl·lula, però més petites que un organisme, és a dir, teixits, estructures multicel·lulars”, assenyalava Sharpe, com el sistema de microscòpia de fluorescència de full de llum, que permet veure el desenvolupament del sistema nerviós d'un ratolí viu, per exemple; i una altra tècnica òptica de teixits mesoscòpics que permet tenyir amb diferents tints els teixits per veure quin gen està activat, per exemple. “Un dels objectius de l'EMBL és desenvolupar tècniques i fer-les accessibles a tota la comunitat científica”, comenta Sharpe. —



Talya Dayton, de l'EMBL, observant un organoide de pulmó humà. PERE VIRGILI