

## **NOTA DE PREMSA**

Barcelona, 14 de març de 2016

---

# **INVESTIGADORS EUROPEUS RELACIONEN LA REPROGRAMACIÓ DE CÈL·LULES MARE AMB EL CÀNCER**

**Els resultats de l'estudi liderat per investigadors al Centre de Regulació Genòmica, que publica avui la revista *Nature Cell Biology*, podrien tenir implicacions en tots dos camps, la medicina regenerativa i el tractament de la leucèmia mieloide.**

La capacitat per reprogramar cèl·lules ha revolucionat la recerca en el camp de les cèl·lules mare i té grans implicacions en la majoria de camps de la biologia moderna. Fa una dècada el científic guanyador del premi Nobel Shinya Yamanaka va descriure un procediment que va revolucionar la biologia de les cèl·lules mare. En introduir una combinació de quatre gens en cèl·lules humanes en cultiu de mostres de biòpsies, Yamanaka va aconseguir generar cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPS) a partir de cèl·lules madures de la pell o la sang. Les cèl·lules iPS són molt semblants a les cèl·lules mare embrionàries i es poden transformar de nou en cèl·lules de la pell o de la sang, però també en neurones i en altres tipus de cèl·lules del cos, esdevenint doncs grans candidates per a la medicina regenerativa.

Nombrosos laboratoris en tot el món estan utilitzant cèl·lules iPS derivades de mostres de pacients per estudiar les seves malalties amb cèl·lules cultivades en una placa al laboratori i desenvolupar components per tractar la malaltia. Altres grups estudien com funciona la reprogramació per millorar els protocols existents i generar cèl·lules iPS d'alta qualitat per a teràpies cel·lulars. Fins ara, aquests estudis s'han vist obstaculitzats pel fet que només una petita part de les cèl·lules derivades de mostres de biòpsies de pacients aconseguen convertir-se en iPS sense poder reconèixer prèviament aquelles que resultarien exitoses - a les que anomenen "cèl·lules d'elit" -.

Ara, un equip europeu de científics, liderats per Thomas Graf i el seu laboratori al Centre de Regulació Genòmica a Barcelona, han fet un pas endavant en la creació d'aquestes cèl·lules d'elit i han descobert una connexió sorprenent entre la reprogramació de les cèl·lules iPS, la formació de la sang i el càncer sanguini.

En treballs anteriors, l'equip de Graf va descobrir que en introduir una proteïna anomenada C/EBPa en un tipus de cèl·lules del sistema immunitari (limfòcits) de ratolí, aquestes es convertien, quasi per art de màgia, en cèl·lules d'elit per a la reprogramació. Junts, C/EBPa i els quatre factors de Yamanaka "encenen" o "apagaven" els gens compactats en la cromatina. L'expressió dels gens, és a dir, la combinació de gens "encesos" i "apagats", és crucial per a la reprogramació cel·lular. Per reprogramar cèl·lules, els gens importants per a les funcions de les cèl·lules mare han d'estar "encesos", mentre els gens importants per a l'especialització de les cèl·lules han de restar "apagats".

En el treball que publica avui la prestigiosa revista *Nature Cell Biology*, Bruno Di Stefano al laboratori del Dr Graf al CRG, en col·laboració amb Janus Jakobsen i Bo Porse del Centre de Recerca i Innovació en Biotecnologia de la Universitat de Copenhaguen, Samuel Collombet i Denis Thieffry de l'École Normal Supérieure a Paris, i Michael Wierer and Matthias Mann del Max Planck Institute a Martinsried, han trobat el mecanisme pel qual C/EBPa aconsegueix millorar la reprogramació. Els científics han observat que C/EBPa canvia la cromatina i el conjunt de proteïnes en els limfòcits B per fer-los receptius a l'acció dels factors de Yamanaka. *"Hem fet un gran avanç per comprendre com C/EBPa contribueix a la reprogramació cel·lular i ens permet obtenir cèl·lules d'elit de forma molt més eficient. També hem descobert que aquesta forma artificial d'aconseguir cèl·lules d'elit és molt similar al procés pel qual els glòbuls blancs de la sang de la medul·la òssia anomenats mieloblasts, i que aquests també requereixen de C/EBPa per a la seva formació"*, explica l'investigador principal Thomas Graf. És important tenir en compte que els mieloblasts són també un tipus de cèl·lules d'elit per desenvolupar càncer, així, els animals que no compten amb C/EBPa resulten resistents a desenvolupar leucèmia mieloide aguda ja que els seus mieloblasts no són capaços de "encendre" els oncogens necessaris per a la formació del tumor.

Els científics mostren la connexió que existeix en relació a C/EBPa per a la formació de cèl·lules mare pluripotents, l'especificació de cèl·lules sanguínies en la medul·la òssia i la generació de cèl·lules cancerígenes mieloides. *"Els nostres descobriments poden tenir implicacions a tots dos nivells, tant en la millora de protocols per generar cèl·lules mare en medicina regenerativa, com en el descobriment de noves dianes per tractar la leucèmia mieloide"* afirma Bruno Di Stefano, co-primer autor del treball al laboratori de Thomas Graf al Centre de Regulació Genòmica a Barcelona, Espanya, i actualment treballant a la Universitat de Harvard als Estats Units. *"El nostre treball aporta nova llum sobre com els canvis en l'estabilitat de les proteïnes i l'accessibilitat de la cromatina influeixen la proliferació cel·lular i el càncer,"* afegeix Janus Jakobsen co-primer autor d'aquest treball.

La investigació ha comptat amb el suport del Ministeri d'Economia i Competitivitat d'Espanya, la Generalitat de Catalunya, la Fundació "La Marató" de Televisió de Catalunya, el Consell Europeu de Recerca (ERC) mitjançant la Synergy Grant (4D-Genome), l'European Molecular Biology Organisation (EMBO) i la NovoNordisk Foundation.

#### **Imatges:**

Gràfics i imatges disponible per il·lustrar aquesta recerca a:

<https://www.dropbox.com/sh/d5cmfnn8ei07xez/AADFK1t0r25IKDAnSBe5vv0Ka?dl=0>

- Bruno-et-al\_JSJakobsen\_schematic\_Reprogramming.jpg => Esquema il·lustratiu de l'acció de CBEPa en la reprogramació. Autor: J Jakobsen
- Bruno-et-al\_JSJakobsen\_schematic\_Myeloblast.jpg => Esquema i·lustratiu de l'acció de CBEPa en mieloblasts. Autor: J Jakobsen
- CRG Scientist\_iPS culture cells.jpg => Científica del CRG manipulant cèl·lules iPS en cultiu. Autor: CRG
- CRG Scientist\_iPS culture cells 2.jpg => Científica del CRG manipulant cèl·lules iPS en cultiu. Autor: CRG



- CRG\_Incubator with iPSCells.jpg => Incubadora del CRG amb plaques i cultius de cèl·lules iPS. Autor: CRG.

**Referència:** Di Stefano et al. "C/EBP $\alpha$  creates elite cells for iPS cell reprogramming by upregulating Klf4 and post-transcriptionally increasing Lsd1 and Brd4 levels" *Nature Cell Biology*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1038/ncb3326>

**Contacte per a mitjans:**

**Centre for Genomic Regulation (CRG)**

Oficina de premsa – Laia Cendrós

Email: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu) - Tel +34 93 31601237 – Mòbil +34 607 611 798